FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 650

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Eugène, Gabriel ROSSELIN

Né le 8 novembre 1929 à LAON (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

ASPECTS BIOLOGIQUES DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE

Etudes ferrodynamiques

Etudes des protéines ferrofixatrices

Président : Monsieur DEPARIS, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Eugène, Gabriel ROSSELIN

Né le 8 novembre 1929 à LAON (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le

ASPECTS BIOLOGIQUES DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE

Etudes ferrodynamiques

Etudes des protéines ferrofixatrices

Président : Monsieur DEPARIS, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) COUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BADLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (M.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.,
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERCBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère,

A qui je dois tout.

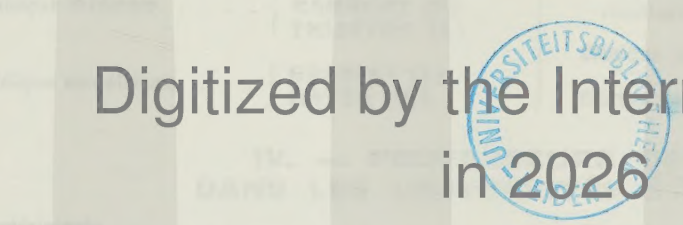
A ma femme,

A Jacques,
A Isabelle,

Aux miens.

A la mémoire de mon père,

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41549211_0019

A mes amis, et
Au meilleur d'entre nous, Marcel.

A mes collègues dans l'internat.

A notre maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Maurice DEPARIS,

Médecin de l'Hopital Bicêtre,

Auprès duquel nous avons toujours trouvé appui et bienveillance,

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respect et de notre admiration.

A notre Maître, le Docteur Elie AZERAD

Médecin de l'Hopital Beaujon,

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Il nous a donné l'exemple de la rigueur scientifique appliquée à l'art médical.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude.

A notre Maître, le Professeur Maurice DÉROT,

Médecin de l'Hotel-Dieu,

Sa bienveillante compréhension, ses conseils et son aide nous ont constamment soutenu durant notre année d'internat passé auprès de lui, et l'élaboration de ce travail.

En témoignage de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Externat :

Monsieur le Professeur H. MONDOR , in memoriam
Monsieur le Professeur J. SENEQUE
Monsieur le Professeur H. BENARD
Monsieur le Professeur M. LELONG
Monsieur le Professeur Agrégé M. PERRAULT
Monsieur le Professeur S. de SEZE
Monsieur le Professeur R. MOREAU
Monsieur le Professeur C. DEBRAY
Monsieur le Professeur Agrégé R. JOSEPH

Externe en premier :

Monsieur le Professeur M. DEPARIS

Internat :

Monsieur le Docteur E. AZERAD
Monsieur le Docteur J.A. LIEVRE
Monsieur le Professeur Agrégé M. PERRAULT
Monsieur le Professeur F. COSTE
Monsieur le Professeur M. DEROT
Monsieur le Professeur S. de SEZE

A Monsieur le Professeur Agrégé Maurice TUBIANA,

qui nous a accueilli dans son laboratoire et nous a fait découvrir la subtilité des techniques isotopiques

Avec notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur de GROUCHY
A Monsieur le Docteur GHATA,

à l'amitié et à l'aide desquels nous devons l'utilisation des techniques récentes de fractionnement protidique.

A Monsieur le Docteur LUBETZKI,
Médecin des Hôpitaux,

De sa critique amicale, ce travail est sorti régénéré.

A tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail,
Au personnel de l'Institut Gustave Roussy
de l'Hopital Beaujon,
de l'Hotel Dieu
de l'Hopital Lariboisière

A Madame TOURNEMINE
A Madame FAGES et à Mademoiselle de LAPASSE

A nos maîtres,

Monsieur le Docteur CAYLA
Monsieur le Docteur DELBARRE
Monsieur le Docteur LEGRAIN
Monsieur le Docteur LUBETZKI
Monsieur le Docteur RYCKEWAERT
Monsieur le Docteur SARRAZIN

Médecins des Hôpitaux de Paris,

A notre maître, Monsieur le Docteur LICHWITZ,

A Monsieur le Docteur CAMUS
A Monsieur le Docteur HUBAULT
A Monsieur le Docteur KLOTZ
A Monsieur le Docteur RATHERY
A Monsieur le Docteur TCHOBROUSKY
A Monsieur le Docteur WELFLING,

En souvenir du travail quotidien, de leurs conseils amicaux et des diagnostics qu'ils nous ont appris à faire.

PLAN

INTRODUCTION p. 1

Chapitre I.- SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DANS 20 CAS D'HEMOCHROMATOSE p. 3

- Chronologie des symptomes (Tableau I)
- Protéines plasmatiques et épreuves fonctionnelles hépatiques (Tableaux II et III)
- Chronologie de leur altération (Tableau IV)
- Dosages hormonaux (Tableaux V, VI, VII)
- Conclusions.

Chapitre II.- METABOLISME DU FER DANS L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE

lère partie : ETUDE DU FER ET DE LA SIDEROPHILINE SERIQUE ET URINAIRE p.15

A/ La sidérémie et son évolution selon les saignées (Fig. 1 - Tableau VIII)

B/ La sidérophiline plasmatique :

Etude indirecte : p.22
- hypersidérémie provoquée par voie veineuse (Tableau IX)
- capacité de saturation in vitro

Etude directe : p.31
- électrophorèse plate
- électrophorèse sur gel d'amidon (Fig 2)
- immunoélectrophorèse

C/ Sidérurie et sidérophiline urinaire (Fig. 3) p.35

2ème partie : Etudes ferrodynamiques :

A/ Technique d'étude p.39

B/ Influence de la saturation dela sidérophiline sur les techniques utilisant le fer 59 par voie veineuse p.44

1°) Marquage de la sidérophiline par le fer 59 in vitro (tableau X) p.45

2°) Espace fer et volume plasmatique, définition d'un indice de répartition du fer radioactif injecté (Fig. 4)(Tableaux XI, XII, XIII) p.50

3°) Répartition protéinique et extra-protéinique du radiofer, ajouté au plasma et disparaissant du plasma (fig.5, 6, 7,8, 9,10, 11, 11 bis, 11 ter). p.61

C/ Résultats de l'étude ferrodynamique dans l'hémochromatose primitive

1°) Renouvellement et période de disparition du fer plasmatique p.75

chez les sujets normaux (tableau XIV)

dans l'hémochromatose (tableaux XV et XVI)

- avant saignée
- après saignées

Causes d'erreurs

Discussion :

a- relation unissant sidérémie et période de disparition (Fig 12)

b- accroissement de l'érythropoièse et renouvellement du fer plasmatique.

2°) Destinée du fer disparaissant du plasma au cours de l'hémochromatose

a- Incorporation globulaire p.86

- les deux modes de calcul de l'incorporation globulaire (fig.13)
- résultat chez le sujet normal (tableau XIV)
- au cours de l'hémochromatose (tableau XV, XVI)(Fig. 14-15).
- interprétation des résultats
- intérêt de la liaison fer-sidérophiline pour l'utilisation érythropoiétique du fer.

b-Mesures externes au niveau des organes p.95

1- mesure d'activité

-en regard du foie et du coeur (fig 16, 17, 17 bis)

- au niveau du sacrum(fig 18)

- effet des saignées (fig 19)

2- mesure d'activité chez le sujet normal

3- interprétation des mesures externes

Conclusion des deux premières parties du chapitre II.

3ème partie : Absorption du fer et hémochromatose primitive p.107

Stock de fer et augmentation de l'absorption (Fig. 20)

Influence des saignes

Chapitre III.- HEMOCHROMATOSE, ETUDE PATHOGENIQUE

1°/ Rappel des causes connues de l'augmentation de l'absorption digestive de fer p.112

a- les anomalies du régime alimentaire

b- les troubles érythropoiétiques les modifications qu'ils apportent au schéma ferrodynamique normal ; le rôle de la sidérophiline circulante.

c- les troubles du métabolisme tissulaire

- rôle de l'hypoxie intestinale

du niveau des enzymes tissulaires contenant du fer

de l'augmentation de la fixation de fer par le foie

2°/ Cirrhose alcoolique, ses rapports avec l'hémochromatose

a- la notion d'hémochromatose secondaire des alcooliques p.121

Les différences entre cirrhoses pigmentées et hémochromatose

Les différences entre hépatosidérose et hémochromatose.

b- les études ferrodynamiques dans la cirrhose alcoolique p.126

Résultats personnels (Tableau XVII, XVIII) (Fig. 21, 22, 23, 23bis, 24)

Données de la littérature

Discussion :

- la fréquence et la nature des troubles hématopoiétique des cirrhotiques
- leur responsabilité dans la genèse de l'hépatosidérose
- les cas difficiles et le problème des indications thérapeutiques

3°/ Protéines tissulaires fixatrices du fer et hémochromatose p.136

- Exposé d'une technique simple permettant de mettre en évidence la ferritine hépatique
- Résultats comparés dans l'hémochromatose, la cirrhose et le foie normal (25, 26, 27)
- ferritine et hémochromatose revue de la littérature
- Résumé et conclusions

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE.

-:-:-

INTRODUCTION

Sous le terme d'hémochromatoses, il est habituel de comprendre un syndrome anatomo-clinique caractérisé par l'accumulation de fer dans les tissus et par l'association : mélanodermie, gros foie et diabète (Trousseau 1865 Hanot et Chauffard 1882, Von Recklinghausen 1889, Dutournier 1895, Pierre Marie 1895, Letulle 1897).

L'hémochromatose est dite primitive ou idiopathique lorsqu'aucune cause actuellement reconnue ne peut être incriminée dans la genèse de la sidérose tissulaire.

Elle est dite secondaire lorsque la surcharge en fer reconnait une étiologie précise, apport excessif de fer, trouble de lérythropoièse, atteinte hépatique.

La majorité des auteurs, à la suite de Sheldon, conclut à l'autonomie de l'hémochromatose primitive (4, 7, 52, 54, 54 bis, 70, 71, 241 bis, 98, 140, 155, 200, 231, 233, 234, 221, 85, 143).

C'est dans ce cadre que les auteurs français ont insisté sur la fréquence des troubles endocriniens et cardiaques, à la suite de l'observation de F. Besançon, L. de Gennes, J. Delarue et Oumansky (13 bis, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 1, 7, 62, 64, 139 bis).

La notion d'hémochromatose familiale, défendue par Sheldon (221), développée par Debré et Shapira (60, 61), Lamy et Frézal (156) permettait d'envisager à l'origine de ces hémochromatoses primitives un défaut inné ("inborn error") du métabolisme du fer. Sheldon concluait à une "avidité tissulaire" pour le fer particulière à ces malades sur les arguments suivants :

- existence d'une hypersidérémie constante en dépit d'un contenu en fer tissulaire accru,
- l'accumulation progressive de fer dans les tissus,
- l'accumulation dominante du fer dans les tissus à plus grande vitesse métabolique.

L'existence de l'hémochromatose familiale a permis de mettre en évidence le caractère primitif de l'hypersidérose : chez quelques parents d'hémochromatosiques,

la ponction biopsie hépatique a révélé l'existence de dépôts de fer tissulaire, sans autres modifications histologiques ; cependant l'absence de troubles cliniques associés doit faire ranger ces cas dans le cadre des "pré-hémochromatoses" (202, 29, 72, 90).

Le diagnostic n'est en fait bien souvent porté que lorsque la maladie devient apparente. A ce stade clinique, mais tardif, l'origine des troubles est plus difficile à préciser . Le facteur familial est difficile à retrouver et les difficultés du diagnostic entre hémochromatose idiopathique et certaines cirrhoses communes accompagnées de pigmentation cutanée et de sidérose hépatique sont souvent très grandes.

Elles ont conduit quelques auteurs à la suite d'Even (78) à affirmer qu'entre la cirrhose bronzée et la cirrhose éthylique simple, il n'existait aucune différence de nature, mais qu'il s'agissait de deux formes ou deux stades d'un même processus morbide, le trouble du métabolisme du fer étant commun aux deux affections, plus accusé seulement dans l'une que dans l'autre. Cette opinion a été récemment reprise par Mac Donald et Mallory (169, 170) qui incriminent un facteur nutritionnel à l'origine des hémochromatoses.

Par l'étude du métabolisme du fer au cours de l'hémochromatose, et par les études ferrodynamiques, nous avons cherché à mettre en évidence un trait caractéristique de l'hémochromatoqe primitive, à préciser les anomalies ferrodynamiques rencontrées dans les hémochromatoses secondaires, et à différencier le comportement du fer radioactif dans l'hemochromatose et dans la cirrhose éthylique.

Nous avons tenté de mettre en évidence le fait primitif responsable de l'hypersidérose de l'hémochromatose primitive par l'étude des protéines ferrofixatrices plasmatique et tissulaire, sidérophilines et ferritines.

Afin que soit bien précisé le cadre de notre étude, nous avons rappelé dans un premier chapitre les principaux traits biologiques d'observation que nous considérons comme des hémochromatoses primitives.

CHAPITRE I

Dans ce premier chapitre, nous exposerons brièvement les signes cliniques et biologiques des 20 cas d'hémochromatose qui font l'objet de cette étude, en insistant sur les résultats des dosages protidiques et endocriniens. Nous ne détaillerons pas, dans le cadre de ce travail, les résultats des ponctions-biopsies hépatiques, interprétés par le Professeur Agrégé ORCEL, et qui confirment le diagnostic d'hémochromatose.

SIGNES CLINIQUES

La pigmentation est présente dans les 20 cas.

L'hépatomégalie est constante, et d'habitude importante ; le foie déborde le rebord costal de 3 à 5 travers de doigts dans 17 cas sur 20, de 1 à 2 travers dans les autres cas (Pe., Cha., Mai.). L'hépatomégalie est indolore sauf dans 3 cas avec insuffisance cardiaque associée ; elle est, dans l'ensemble, remarquablement bien supportée, sans circulation collatérale, sans ascite, sans oedème, sans manifestations neurologiques. Une splénomégalie était présente dans 5 cas, un oedème des membres inférieurs et une lame d'ascite dans un cas (Pou.). Des manifestations neurologiques de coma hépatique régressif ont été notées dans 2 cas. La tolérance de l'hépatomégalie contraste avec la longue durée de son évolution, plus de 10 ans dans 6 cas, plus de 6 ans dans 10 cas.

Les signes endocriniens présents dans 18 cas sur 20 (16 hommes et deux femmes) étaient marqués, chez l'homme, par :

- l'impuissance totale dans 15 cas sur 16
- la dépilation pubienne, axillaire et thoracique (12 cas sur 16)
- l'atrophie testiculaire (10 cas sur 16)

chez la femme :

- l'arrêt des règles était précoce dans 2 cas sur 3 (Pi., Cha.)

Les autres signes endocriniens sont plus discrets, l'asthénie cependant domine le tableau clinique dans 7 cas sur 18 (Be., An., De., Pou., Ha., Mai., Chap.) sans qu'existe de chute tensionnelle, sauf dans 2 cas (De., et Chap.).

Aucun des malades ne présente de signe manifeste d'atteinte thyroïdienne.

L'atteinte hypophysaire est cliniquement suspectée dans 6 cas sur 18, sur l'association à l'asthénie et l'impuissance, d'une finesse de la peau et des cheveux, et parfois d'une certaine pâleur transparaissant derrière la pigmentation cutanée.

La cardiopathie, avec insuffisance cardiaque, est notée dans 4 cas sur 20 (Ma., Pou., Ha., Die.). Des modifications de l'électrocardiogramme sont plus fréquentes et ne seront pas exposées ici, car elles ont fait l'objet de la thèse de notre collègue GOGLIN (104 ter).

Le diabète est présent dans 18 cas sur 20, révélateur de la maladie dans 14 cas. Il est équilibré par des doses d'insuline égales ou inférieures à 70 unités dans 11 cas, entre 90 et 140 unités dans 7 cas. L'insulino-résistance, définie par des doses d'insuline supérieures à 200 unités par jour, n'a été notée dans dans 3 cas, et de façon transitoire.

Par contre, le diabète est souvent difficile à équilibrer, alors même que les doses d'insuline sont modestes. Dans 8 cas, le diabète avait entraine des poussées d'acidocétose sévère et 4 fois un coma.

Les complications dégénératives sont rares (2 cas). Dans l'une (An.) existait une artérite avec microanévrysme rétinien, dans l'autre (Mai.) une rétinite et une ostéose diabètique des deux pieds, ceci après 15 et 17 ans de diabète.

La chronologie de la détection des signes cliniques est habituellement la suivante : pigmentation, hépatomégalie, impuissance, diabète (tableau I).

1) La pigmentation précède le diagnostic clinique dans 16 cas sur 17 et les autres signes dans 10 cas sur 17.

2) L'hépatomégalie précède le diagnostic clinique dans 9 cas sur 20.

CHRONOLOGIE DE LA DETECTION DES SIGNES AU COURS DE L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE.

	Age du malade au moment de :					
			la découverte de			
	examen	diagnostic	pigmentation	gros foie	impuissance	diabète
Ac.	25	25	toujours brun	13	22	25
Tou.	27	25	depuis enfance	21	27	25
Die	29	29	23	27	atrophie testiculaire ancienne.	29
Ga.	30	30	?	30	?	30
Hu.	36	36	36	36	absente	36
Co.	36	36	?	36	32	36
Hi.	38	38				38
Be.	43	40	31	37	40	absent
Rac.	43	35	32	35		35
Ma.	44	37	19-20	19-20	19-20	43
De.	52	52	toujours brun	19	51	52
Mai.	52	52	52	52	45	35
Rou.	54	52	50	52	53	52
An.	55	40	18	39	45	40
Per.	56	56	55	56	56	56
Pou.	58	38	?	38	?	40
Hou.	60	60	45	57	59	
					Arrêt des règles.	
Pie.	33	32	29-30	30	25	32
Chap.	51	40	36	40	39	43
Pu.	63	55	assez brune	55	53	55

Tableau I

3) L'insuffisance gonadique précède le diagnostic clinique dans 9 cas sur 20, mais ne précède franchement l'hépatomégalie que dans 4 cas sur 20. Un seul malade n'a pas fait de puberté et presentait un tableau d'infantilisme.

4) Le diabète est contemporain du diagnostic dans 14 cas, postérieur au diagnostic dans 3 cas et ne le précède que dans un cas.

L'absence de toute étiologie est notée dans 7 cas sur 20. Dans 13 cas existent des antécédents susceptibles d'entrainer une lésion hépatique : éthylisme : 6 cas - amibiase intestinale : 4 cas - ictère 5 cas.

Il est cependant impossible d'incriminer un rapport de cause à effet, sinon peut-être dans un cas d'ictère et 2 cas de dysenterie amibienne où gros foie et pigmentation sont apparus dans le mois suivantla maladie.

L'enquête familiale a été le plus souvent réduite aux données de l'interrogatoire, méthode insuffisante pour le dépistage des hémochromatoses primitives familiales.

Le diagnostic d'hémochromatose est appuyé dans nos 20 cas par les résultats de la ponction-biopsie hépatique (interprêtés par le Pr Ag. Orcel). Elles montraient dans tous les cas l'accumulation massive de fer dans les hépatocytes et la sclérose.

Il est actuellement connu que, dans les cas d'hémochromatose familiale, la sidérose précède la sclérose (202-72, 29, 90).

Dans le cas de Mme Pi. existait en effet une sidérose massive avec sclérose debutante.

Dans tous les autres cas, l'hypersidérose massive était associée à une sclérose importante.

SIGNES BIOLOGIQUES

L'ensemble des examens complémentaires pratiqués au cours de l'hémochromatose donne une silhouette biologique évocatrice, faite de l'adjonction d'anomalies fonctionnelles liées à l'atteinte des organes (foie, pancréas, endocrine) et de celles qui sont liées à l'accumulation tissulaire du fer.

La hiérarchie des signes biologiques est différente de celle des signes cliniques. L'atteinte endocrinienne et l'hypersidérose tissulaire donnent lieu à des modifications biologiques manifestes, d'entre lesquelles il est tentant d'essayer d'isoler les signes spécifiques de la maladie. L'atteinte fonctionnelle hépatique est beaucoup plus discrète, du moins durant une longue période et par les moyens habituels d'investigation. Le caractère particulier de l'atteinte hépatique ressort beaucoup plus de l'aspect clinique et de l'allure évolutive du gros foie que des signes biologiques susceptibles de lui être attribués.

PROTEINES PLASMATIQUES ET EPREUVES FONCTIONNELLES HEPATIQUES (12 - 22 - 149 - 213 bis).

L'étude des protéines plasmatiques a été faite par la méthode de Aull et Mac Card, (précipitation par le phosphate de potassium à concentration décroissante) ou par électrophorèse plate. Les résultats sont consignés dans le tableau II. Les chiffres obtenus par photométrie de la bande d'électrophorèse sont donnés à titre indicatif.

Dans le tableau III, nous avons fait figurer les autres épreuves hépatiques usuelles.

Dans 7 cas sur 19 (Ac., Die., Ha., Hi., Co., Cha., De.) il n'existe pas de troubles protidiques susceptibles d'être attribués à une atteinte hépatique ou au diabète.

Dans 7 cas sur 19 (Tou., Be., Ra., Ma., Rou., [illegible], Pe.) il y a des modifications protidiques légères, disso-

Nom	Age	Proteines totales g o/oo	Alb. g o/oo	Globuline g o/oo	Alpha 1 / Alpha 2 g o/oo	Beta g o/oo	Gamma g o/oo
Ac.	25	79,6	51	28,6	7	9,3	12,3
Tou.	27	91,6	52	39,6	8,8	14	16,8
Hu.	36	69	48,2	20,8	8,6	6,1	6,1
Co.	36	83	58	25	10	7,4	7,6
Hi.	38	71,8	40,5	31,3	9,6	12	9,6
Be	43	66,5	36,5	30	7,1	7,1	16
Ra.	43	83	44,2	38,8	7	9	22,8
Ma.	44	77,2	39,9	37,3	7,7	15	14
Mai.	52	85,2	22	63,2	10,2	20,5	32,5
Per.	56	75,8	47	28,8	3,8	10	15
Ju.	63	85,3	38,9	46,4	15,4	18,6	12,4
Moyennes		78,9	43,4	35,4	8,6	11,7	15
Normales		77,8	49 ± 3,7	28,8 ± 3,7	8,3 ± 2,6	10,4 ± 2,75	10,1 ± 3,35
				- A -			
Dic.	29	70	40,6	29,4	1,3 / 6,9	9,5	10,8
Ga.	30	60,4	31	29,4	1,8 / 4,1	6	17,6
De.	52	68	40	28	N / N	N	N
Rou.	54	72	37,5	34,5	3,6 / 8,6	6,5	15,8
Am.	55	83	41	42	2,9 / 11,6	12,2	15,3
Pou.	58	79	-	+	N / N	+	++
Ha.	60	71	31	40		++	+++
Cha.	51	68	38	30	3,6 / 4,9	7,7	13,8
Moyenne		71	37	31,9	2,6 / 7,2	8,4	14,6
				- B -			

Tableau II

PROTEINES PLASMATIQUES DANS 19 CAS D'HEMOCHROMATOSE.
-A- étudiées par la méthode Aull et Mac Cord
-B- étudiées par électrophorèse plate.

	Thymol U.V.	Kunkel Zinc U.V.	Cholestérol Estérifié g o/oo	Cholestérol Total g o/oo	Bilirubine totale mg o/oo	Taux de prothrombine o/o	N.F.	V.G.
Ac.	7,4	11,8	1,71	2,52	18		4.1	0,97
Tou.	4,5	12,5	1	1,8	6,7	60		
Hu.	10				23		4.3	1
Co.	2,6	11	1,70	2,27	5		3.8	1
Hi.	8		1,54	3,02	2,1		3,7	
Be.		15,6	1,71	3,05		46	4.5	0,97
Ra.	5,6	10	1,45	2,10			3.9	1
Ma.	15,2	14		1,84	6,4	43	4.1	0,97
Mai.	13,3		0,73	1,36	4,3	68	3.4	1,02
Per.		12		2,35	18,8	73	4.3	
Ju.	1,6	24,8		2,42	20	67		
Die.					23		4.3	1
Ga.							3.5	1,2
De.	5			2,15	24		4.5	0,97
Rou.	7					73	3.8	0,97
An.	4	16	1,35	2,10	4	45	4.3	0,97
Pou.	25		1,10	1,70	36		3.9	
Ha.	4	80	0,80	1,50	53	62	3.5	1
Cha.	12			3,3	16		3.6	
Normal	< 20		> 1	> 1,5	< 15	> 60		

Tableau III

EPREUVES HEPATIQUES USUELLES et NUMERATION dans 19 cas d'hémochromatose.

ciées, marquées par une hypoalbuminémie discrète, une augmentation modérée des gamma-globulines.

Dans 5 cas sur 19 (Ga., Mai., Pou., Ha., Ju.) les troubles protidiques sont de type cirrhotique : hypoalbuminémie nette, augmentation marquée des gamma-globulines souvent associée à une augmentation des beta-globulines.

Dans 5 cas existent des modifications protidiques sans rapport connu avec la cirrhose hépatique ou le diabète : baisse des beta-globulines (3 cas) et des alpha-1 globulines (2 cas).

Les autres épreuves biologiques hépatiques (Tableau III) sont peu modifiées en dehors de la bilirubinémie totale, supérieure à 15 mg dans 8 cas sur 18.

Le cholestérol total est au-dessous de 3g dans 15 cas sur 17 (entre 1,2 et 2,65) et dans 7 cas, il est au-dessous de 2 g.

Chronologie del'apparition des troubles protidiques

L'absence de troubles protidiques, ainsi que la diminution des alpha-1 ou beta-1 globulines est plus fréquente chez les sujets au-dessous de 40 ans.

Par contre, l'hypoalbuminémie et l'augmentation des gamma et parfois des beta-globulines sont plus fréquentes au-dessus de 40 ans (10 cas sur 12), qu'il s'agisse d'hémochromatose découverte tardivement ou évoluant depuis longtemps. Dans certains cas, il est possible de mettre en évidence le caractère tardif des modifications protidiques de type cirrhotique au cours de l'hémochromatose. Ainsi, dans le cas de Ma. l'évolution des protides sanguins a été suivie pendant 7 ans, de 44 à 51 ans, chez un sujet dont le gros foie a été découvert dès l'âge de 20 ans (tableau IV). Une première diminution de l'albumine est notée à

	Alb.	Glob	alpha 1	alpha 2	beta	gamma	Thymol M.L.	Cholestérol E / T gr. par litre		Bilirubine en mg o/oo	Taux de P. en %
	en grammes par litre										
Oct. 1953	42	42					8	1,05	2,30	50	45
Mai 1956	45	35				9,8	5,6	1,4	2,15	4,4	100
Mai 1957	41	39				16	8	1	1,8	3,2	82
Sept 1957	47,4	33,5	8,4		16,7	8,4	2,5	1,17	1,85		53
Juil 1958	39,9	37,3	9		16,4	11,9	15,2		1,84	6,4	43
Oct. 1958	48,5	40,5	8,6		13,5	18,4	18,3	1,5	1,98	17,4	45
Sept 1960	30,2	53,4	8		12,4	33	8,5	1,31	1,81	18,9	48
Nov. 1960	35	54	10,4		14,1	29,5	18,5	2,05	2,66	16	57
Déc. 1960	25,9	32,1	3,1		10,7	18,3	10,5	0,93	1,85	30	60

Tableau IV

EVOLUTION DES EPREUVES FONCTIONNELLES HEPATIQUES USUELLES DANS UN CAS D'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE.

49 ans (Juil. 58), d'ailleurs légère et transitoire. L'albumine est nettement basse en sept. 60. Les globulines augmentent à partir de juil 58 et cette augmentation est sous la dépendance de l'accroissement des gamma-globulines. Le dernier dosage (Décembre 60) a été fait après l'apparition d'une hémorragie digestive, bientôt fatale.

Troubles hématologiques

L'anémie a été notée dans 14 cas sur 18, soit au premier examen, soit au cours de l'évolution.

Dans 9 cas, l'anémie, une fois apparue, persiste (Ga., Co., Ra., Ma., Mai., Rou., Pou., Ha., Per.). Elle est modérée (3.4 - 3.9) isochrome, rarement hyperchrome. Elle s'associe dans 8 cas sur 9 à des modifications protidiques imputables aux lésions hépatiques et dans 2 cas s'aggrave quand s'aggrave l'insuffisance hépatique.

Dans les 5 autres cas, l'anémie apparait et se répare eu décours d'un épisode aigu : coma diabétique (3 cas) infection aiguë (1 cas), début d'un traitement par saignée (1 cas).

DOSAGES HORMONAUX

L'aspect biologique le plus constant est la diminution des 17-cétostéroïdes urinaires, nette dans 13 cas sur 16. (Tableau V).

Le chiffre moyen de 59 dosages de 17-cétostéroïdes urinaires, pratiqués dans 16 cas est de 7,2 mg/24h. (4mg - 14,2 mg).

Le dosage de la folliculine, fait dans 3 cas, est abaissé, inférieur à 10 microg/24h.

Le dosage de la déhydroépiandrostérone, fait 3 fois (De., Ma., Ra.) était abaissé dans les 3 cas (0,4 - 0,5 - 0,3mg/24h). Cet abaissement de la D.H.A., hormone d'ori-

Cas	Age	17 cétostéroïdes			17 O.H.		
		N	mg/24h. moyenne des dosages	A.C.T.H. avant	A.C.T.H. après	N	mg/24h. moyenne des dosages	A.C.T.H. avant	A.C.T.H. après
Ac.	25	3	11,1	11,1	17,2¤	3	13,1	8,3	16,8¤
Tou.	27	4	6,5			4	3,5		
Dié.	29	3	5,05			2	1- 4,6		
Hi.	35	6	7,7	9,3	26,8¤	5	7,5	7,2	18,6¤
Co.	36	8	11	11,9	26,5¤	5	7,2	7,2	15,7¤
Hu.	36	2	5,3 - 8,3			2	2,5 - 4,2		
Be.	43	2	7,1 - 8,6						
Ma.	44	6	6,4			6	7,2		
Ra.	51	6	5,3			6	6,2		
Mai.	52	6	7,8			6	7,2		
De.	52	5	5,1	5	11,3	3	0,96-7,8	7,8	17,5
Rou.	54	1		5,3	8,5	1		7	16,5
And.	55	3	4	5,5	10,7	3	1,3 - 2	6,4	24,2
Per.	56	2	9,8	14,2	12,3¤	2	11,2	8,2	19,4¤
Pou.	58	1	3,65			1	2,2		
Ha.	60	1		7,8	11,2	1	5	5,8	12

N: nombre de dosages pratiqués
¤ : A.C.T.H. par voie veineuse.

Tableau V

RESULTATS DE L'EXPLORATION DES 17 CETOSTEROIDES et des 17 O.H. URINAIRES AU COURS DE L'HEMOCHROMATOSE.

gine cortico-surrénale, est un argument en faveur de la participation de cette glande à l'hypoandrogénie.

L'excrétion des 17-OH est dans l'ensemble peu modifiée. Dans 9 cas sur 16, l'excrétion est normale, à un ou plusieurs dosages. Dans 7 cas, les dosages permettent d'affirmer une diminution, parfois transitoire, de leur élimination. (Tableau V).

Le test à l'A.C.T.H a été pratiqué 8 fois : 4 fois après perfusion intraveineuse de 25 mg d'A.C.T.H. durant 8 heures, répétée 3 jours de suite, 4 fois après A.C.T.H-retard intramusculaire. (Tableau V).

Après injection intraveineuse, le chiffre maximum de 17 cétostéroïdes atteint en moyenne 20,7 mg/24h dans 4 cas. Il est donc nettement inférieur au chiffre normal constaté par le laboratoire du Pr Azerad (37,5 mg/24h). L'augmentation en valeur absolue est de 9,1 mg contre 22,7 mg chez les sujets normaux.

Le chiffre maximum moyen atteint par les 17 OH est normal, 17,6 mg/24h, pour un contrôle de 7,7 mg.

Les résultats obtenus après A.C.T.H.-retard, sont analogues. L'excrétion de 17-cétostéroïdes atteint en moyenne 10,4 mg pour une excrétion initiale de 5,9 mg. L'excrétion de 17 OH passe à 17,5 mg pour un contrôle de 6,7 mg.

L'épreuve à la gonadotrophine chorionique (10.000 unités par jour pendant 6 jours), n'a pas déterminé de variation de 17-cétostéroïdes urinaires dans les 4 cas où elle a été pratiquée.

L'exploration de la fonction thyroïdienne a été faite dans 7 cas.

Le métabolisme de base est abaissé 6 fois, et ceci à plusieurs reprises.

En contraste, le cholestérol est normal, ou normal bas dans les 6 cas, alors que les signes d'insuffisance hépatique sont absents ou légers.

Les épreuves de fixation thyroïdienne à l'iode 131 sont normales en moyenne (16,2 % à la 2ème heure, 39,6 % à la 48ème heure).

Le détail des cas montre : 1 fixation normale (Hi.), 2 fixations légèrement augmentées, 4 fixations nettement abaissées à la 2ème heure. A la 48ème heure, une fixation abaissee, une normale, deux non étudiées.

L'épreuve de stimulation thyroïdienne à la T.S.H. (3 cas) fait augmenter le métabolisme de base (de - 28 à -3, de -13 à +2, de -12 à +5) et fait augmenter la fixation d'iode 131 initialement basse (Co.). Dans les 2 autres cas, la T.S.H. augmente (Ra.) ou ne modifie pas (Hi.) une fixation nitialement normale.

Le traitement substitutif par l'extrait thyroïdien et la trithyrone, fait dans le cas Ma., ramène le métabolisme de base de -26% à -6%.

L'atteinte thyroïdienne se réduit, dans la majorité des cas, à une abaissement du métabolisme de base. La fixation d'Iode 131 n'est indiscutablement abaissée que dans deux cas à la 48ème heure. Elle est basse dans 4 cas à la 2ème heure.(Tableau VI).

La T.S.H. permet de relever le métabolisme de base et aussi la fixation d'iode.

L'abaissement du métabolisme de base peut aller de pair avec un syndrome endocrinien modéré. Tous les cas explorés présentaient cependant une insuffisance testiculaire nette. Dans le cas de Mai. existait de plus une insuffisance cardiaque.

Tableau VI

Étude du métabolisme de base (M.B.) et de la fixation thyroïdienned'iode 131 (I.131) dans 7 cas d'hémochromatose primitive. Influence de l'hormone thyréotrope (Organon) au taux de 100 unités par jour pendant 4 jours.

	Ra.	Hi.	Ma.	Co.	Ac.	Mai.	Tou.
M.B.	-24	-34	-25	-1	-28	-26	-5
	-22	-32	-22	-12	-11	-24	-3
	-28	-31				-28	
		-13				-29	
						-11	
M.B. +T.S.H.	-3	+2		+5			
I.131	2h 48h	2h 48h	2h 48h	2h 12h	2h 48h	2h 48h	2h
% fixation thyroïdienne sans TSH	26 52	16 37	7 25	8 24	28 41	11 43	10
avec TSH	35 65	13 38		28			

(Les études à l'iode 131 ont éte pratiquées dans le laboratoire du Pr Fauvert).

L'abaissement des F.S.H. au-dessous de 6 U.S est le seul argument direct d'hyposécrétion hypophysaire utilisable dans la pratique actuelle.

Le taux des F.S.H. urinaires a été mesuré dans 8 cas, et 4 fois à plusieurs reprises.

Il est abaissé : inférieur à 3 unités dans 4 cas, normal dans 4 cas. (Tableau VII).

Tableau VII

Dosage de F.S.H. dans 8 cas d'hémochromatose (*)

Dosage	Ac.	Hu.	Co.	Ra.	Ma.	Mai.	Hi.	Per.
1	3	3 25	50	3	50	50	3	3
2			5		25 50	25 50	3	
3			3 25		25 50	25 50		
4			3 25		3			

Les résultats des dosages hormonaux sont analogues à ceux constatés d'ordinaire dans l'hémochromatose primitive (1- 52 - 62 - 98 - 100 bis - 140 - 244).

Les troubles endocriniens étaient presque constants au stade où les malades ont été explorés. L'atteinte gonadique est dominante ; jointe à l'abaissement des F.S.H., elle permet de suspecter l'atteinte hypophysaire dont peut témoigner aussi la dissociation de la réponse surrénalienne à l'A.C.T.H, basse pour les 17 cétos, normale pour les 17 OH, et l'abaissement du métabolisme de base en présence d'une fixation thyroïdienne normale d'iode radioactif.

(*) Les dosages de F.S.H. ont été faits dans le service du Pr Cheymol et du Pr Jayle.

Conclusions du premier chapitre

Dans l'ensemble les cas d'hémochromatose qui font l'objet de cette étude répondent aux critères cliniques, biologiques, histologiques habituels de la maladie.

5 cas sur 20 sont un peu particuliers car le caractère primitif de l'hémochromatose peut prêter à discussion.

Dans le cas de Ga., de Ha. et de Mai., il existe, dès le premier examen, une perturbation nette des épreuves hépatiques et une anémie légère, sans que soient notés d'antécédents lointains d'hépatomégalie. L'éthylisme est notoire.

Chez Ha., existent en outre des antécédents de splénectomie et d'abcès du foie. Chez Per., l'hépatomégalie se décompense rapidement avec complications neurologiques et anémie.

Chez Mme Chap., l'hépatomégalie modérée est apparue au décours d'un ictère.

Dans les 15 autres cas, l'hémochromatose apparait réellement primitive car il est difficile d'incriminer une étiologie quelconque dans la génèse de la surcharge en fer.

CHAPITRE II

METABOLISME DU FER DANS L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE

Ce chapitre comprend trois parties :

1°) l'étude du fer et de la sidérophiline sérique et urinaire

2°) l'étude ferrodynamique

3°) rappel bibliographique de l'absorption du fer.

-:-:-

lère partie du chapitre II

ETUDE DU FER ET DE LA SIDEROPHILINE SERIQUE ET URINAIRE DANS L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE.

Nous verrons successivement :

A/ la sidérémie et son évolution sous l'influence des saignées

B/ la sidérophiline plasmatique et les résultats apportés par son étude indirecte :

- hypersidérémie provoquée par voie veineuse
- capacité de saturation in vitro

et par son étude directe :

- électrophorèse plate
- électrophorèse sur gel d'amidon
- immunoélectrophorèse

C/ la sidérurie et la sidérophiline urinaire.

-:-

- A -

FER SERIQUE ET HEMOCHROMATOSE

-:-:-

La présence de fer non hémoglobinique dans le sérum a été mise en évidence en 1925 par Fontes et Thivolle qui trouvent une sidérémie à 0,2mg % chez le cheval. Ces résultats ont été confirmés en 1927 par trois laboratoires différents appliquant des méthodes analytiques différentes aux sérums humains et animaux (Barkan G.- Henriques V et Roche A. - Warburg O. et Krebs H) (172).

Du fait de la faible quantité de fer plasmatique, contrastant avec la grande quantité d'hémoglobine des globules rouges, ce n'est qu'en 1937 que Heilmeyer et Ploetner ont publié une méthode pratique pour doser le fer, ultérieurement modifiée par Lederer et Hemmeler, Barkan et Walker.

Quelle que soit la méthode employée, un des temps du dosage consiste en la séparation du fer des protéines soit par acidification au-dessous de pH 5 dans les méthodes classiques, soit par adjonction de forte concentration de phosphate à pH voisin de 6 dans la méthode de Schade et Caroline, et dans celle de Peterson. Le fer est ensuite réduit et dosé par photométrie après adjonction d'un composé capable de former un complexe coloré stable (orthophenanthroline, 2,2 dipyridyl- bathophénanthroline, Ramsay 1953, Rosenthal et coll. 1958) terpyridine (Schade) Ce dernier composé a l'avantage de réaliser à la fois la précipitation protéique et la formation de la couleur finale.

Il est peu de causes d'erreur dans la mesure où les récipients et l'eau distillée servant au dosage sont indemnes de fer.

Normalement la sidérémie oscille autour de 120 microg. % (Gonin 1951)(241 bis) avec des variations assez larges : Finch (88) ne trouve cependant que 4 % des dosages deson laboratoire au-dessus de 140 microg. Dreyfus et Schapira (70) donnent un chiffre moyen de 129 microg. à 134 microg. chez l'homme, 110 à 123 microg. chez la femme. Chez l'adulte, moins de 5% des sidérémies sont supérieures à 190 microg. chez l'homme, à 180 microg. chez la femme (70), à 150 microg. (88).

SIDEREMIE AU COURS DE L'HEMOCHROMATOSE

-:-:-:-:-:-

Quelles que soient les méthodes de dosage utilisées, l'augmentation de la sidérémie au cours des hémochromatoses primitives est nette mais limitée.

Dans nos 20 cas, la sidérémie se situait entre 190 et 320 microg. chez l'homme, entre 160 et 246 microg. chez la femme. Des chiffres supérieurs à 300 microg. ont été notés quatre fois, mais dans trois de ces cas, où le dosage a été répété, les sidérémies se situaient entre 260 et 290 microg.

L'hypersidérémie au cours de l'hémochromatose primitive est devenue une donnée classique.

Pour Dreyfus et Schapira (70), sur 86 malades dont 17 femmes, l'hypersidérémie est nette dans 75 % des cas. Dans 7 cas, la sidérémie est comprise entre 170 microg. et 190 microg. pour les hommes, entre 160 microg. et 180 microg. pour les femmes. Sur les 21 références citées par Finch (88), 89% des déterminations du fer plasmatique sont au delà de 150 microg. ; 31 des 32 cas de la série de Finch avaient une sidérémie supérieure à 150 microg.

Cette hypersidérémie est limitée : 8 cas seulement de Finch ont une sidérémie supérieure à 300 microg. Dans 18 cas sur 26 de Justin Besançon, la sidérémie ne dépasse pas 278 microg.(140). Des sidérémies aux alentours de 340 microg. ou plus sont citées par quelques auteurs (52-207-140), mais elles n'ont pas été retrouvées à des dosages successifs faits chez le même malade.

Ainsi, la sidérémie au cours de l'hémochromatose primitive se situe habituellement entre 170 et 300 microg avec une fréquence maximum aux alentours de 200-280microg.

La sidérémie peut se situer dans les limites de la normale (121 - 244), et dans 17 % des casdans les statistiques de Finch, de Dreyfus et Schapira (88, 70).

Ces sidérémies limites doivent être interprétées en fonction de plusieurs facteurs :

- taux de la sidérophiline circulante (241 bis, 52)
- maladie associée à l'hémochromatose : infections fébriles (Gonin), cancer (W.Hahn 1943, 241 bis, 65).

Dans deux de nos cas, la sidérémie s'est abaissée au décours d'un coma diabètique.

Frey et coll. (90) font de l'hypersidérémie un signe relativement tardif dans l'hémochromatose. La sidérémie et même la saturation de sidérophiline peuvent être ainsi normales au stade asymptomatique de la maladie, et en dehors de toute complication, alors même qu'existent déjà des dépôts importants de fer tissulaire.

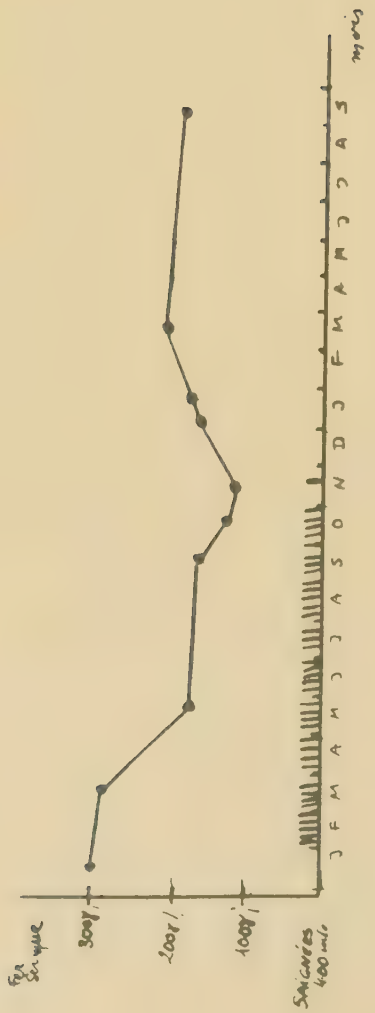
L'augmentation de la sidérémie peut être très forte à la phase terminale : 2000 microg (236), 4000 microg (128 ou à la suite de soustractions sanguines répétées : ainsi Krainin et Hahn (70) ont observé un taux de 8000 microg parfaitement toléré. Ces chiffres de sidérémies sont à rapprocher de la possibilité de libération de la ferritine du foie dans le sang en cas d'atteinte hépatique grave (151) ou en cas d'hémorragie (175).

EVOLUTION DE LA SIDEREMIE SOUS L'INFLUENCE DES SAIGNEES

-:-

Il est bien connu que les saignées répétées sont le seul traitement efficace susceptible d'être actuellement opposé à l'accumulation de fer au cours de l'hémochroma-

Evolution de la sidérémie au cours d'un cas d'hémochromatose traité par saignées



tose primitive, 400 ml de sang contenant 200 mg de fer. (54 - 54 bis - 34 bis).

Nous illustrerons l'influence des saignées sur la sidérémie par deux cas :

Chez Ac., la sidérémie baisse de 260 et 300 microg. aux environs de 180 microg. après soustraction de 5,200 litres de sang, et ne baisse nettement à 100 microg. qu'après soustraction de 14 litres de sang en 9 mois. Par contre, dès que le traitement par saignées est arrêté, la sidérémie remonte rapidement à 180 puis 200 microg. en 1 et 3 mois. La baisse tardive de la sidérémie et surtout sa remontée rapide dès l'arrêt des saignées est encore plus nette dans le cas de De. où la sidérémie à 42 microg. remonte rapidement à 220-260 microg. après l'arrêt du traitement. (fig. 1)

La baisse tardive de la sidérémie sous l'influence du traitement est notée dans de nombreux cas. Peu après le début du traitement, la sidérémie baisse légèrement, se maintient ou augmente (34 bis, 54bis, 52, 236). La baisse franche de la sidérémie est longue à obtenir. Dans 6 cas sur 12 de Darnis, la siderémie se maintient en dépit de saignées qui dans 11 cas étaient égales ou supérieures à 12 litres ; le fer sérique peut rester à 200 microg. pour une valeur initiale de 220 microg. après soustraction sanguine de 30 litres de sang en 3 ans (242) à 316 microg. pour un chiffre initial de 340 microg. après 28,3 litres de saignées en 14 mois (215).

Dès que la sidérémie commence à baisser, elle le fait relativement rapidement, en 1 à 3 mois ; dans le cas illustré par Finch, le fer sérique initialement à 280 microg. se maintient autour de 220 microg. durant la soustraction de 52 litres de sang, puis s'abaisse franchement après 800 jours de traitement. La baisse franche du fer

sérique (167 bis - 170 bis) précède de 4 à 8 semaines toute diminution persistante de l'hémoglobine et la constitution d'une anémie de type hypochrome. Ce fer sérique bas est d'ordinaire considéré comme le témoin d'un épuisement presque complet de stock de fer par la phlébotomie. Cependant; rares sont les cas où à la ponction-biopsie hépatique, la disparition totale du fer est notée (197). La plupart des auteurs parlent de diminution considérable (5 bis), de réduction tout à fait remarquable du fer hépatique (54 bis), de traces de fer résiduelles (182), de granules de fer presque absents (167 bis). Frey et coll. (1961) constatent après ponction-biopsie la persistance de fer hépatique et continuent les saignées en dépit d'une anémie hypochrome à 9 - 11 g % d'hémoglobine (90). Dans un autre cas, ily avait encore du fer dans le foie alors que le sujet présentait une anémie hypochrome et un fer sérique à 26 microg. Ces faits sont également constatés par Zizza et Block (248). La majorité des auteurs essaie cependant de traiter les hémochromatoses primitives sans les rendre anémiques.

Lorsque les saignées sont arrêtées, la sidérémie peut rester basse, mais dans d'autres cas, elle remonte (88, 167 bis, 170 bis) et peut atteindre son chiffre initial dans des délais variant de 3 à 20 mois.

Tableau VIII

Fer sérique initial en µg %	Saignées en litres	Durée du traitement en semaines	Fer sérique à l'arrêt du traitement	Durée de l'arrêt du traitement en semaines	Fer sérique après l'arrêt du traitement
255	17	150	100	55	200
243	21	100	150	100	200
240	32	220	100	25	250
293	7	40	50	150	persiste bas
257	21	80	100	100	250
248	13	90	100		

Evolution de la sidérémie sous traitement
d'après Mc Allen (167 ter)

Lorsque les saignées sont reprises, la sidérémie s'abaisse rapidement, parfois après une seule saignée.

En conclusion, l'augmentation de la sidérémie au cours de l'hémochromatose primitive est nette mais limitée. Chez les sujets traités par saignées, la sidérémie reste élevée d'autant plus longtemps semble-t-il que les stocks de fer sont abondants. Lorsque la sidérémie baisse franchement, il faut craindre l'apparition d'une anémie hypochrome. Si dans la plupart des cas, les stocks de fer semblent alors en grande partie épuisés, l'anémie hypochrome apparait parfois alors que les stocks de fer sont encore présents, le fer résiduel tissulaire ne pouvant être mobilisé que pour un équilibre fer tissulaire - fer érythropoiétique marqué par un niveau déficitaire du fer érythropoiétique.

- B -

SIDEROPHILINE ET HEMOCHROMATOSE

Nous rappellerons brièvement :

- la nature chimique de la sidérophiline
- la notion de capacité totale du plasma de lier le fer

Nous développerons :

- l'étude quantitative de la sidérophiline au cours de l'hémochromatose
- l'étude des béta-protéines par électrophorèse plate
- l'étude qualitative de la sidérophilinepar électrophorèse sur gel d'amidon et par immunoélectrophorèse que nous avons menée dans le service du Pr Derot, en collaboration avec le Dr De Grouchy et le Dr Hermann.

SIDEROPHILINE rappel chimique

L'importance des protéines plasmatiques dans le transport du fer a été soulignée par Barkan en 1927. Le fer plasmatique est fixé par les protéines car il ne dialyse pas à la neutralité alors qu'il apparait dans l'ultrafiltrat après adjonction d'acide dilué. Les travaux ultérieurs de Starkenstein et Harvalik, de Barkan, (158-220) ont permis de localiser la protéine fixatrice au niveau de la béta-1 globuline. Cette protéine a été cristallisée dans sa forme libre de fer par Koechlin (148) à partir de la fraction IV 7 de Cohn dont la composition électrophorétique en % est la suivante :

	Albumine	Alpha	Béta-1	Béta-2 + gamma(1)
Fraction IV 7	19	13	60	6 + 2

La méthode de Koechlin a été critiquée par Inman, qui, soulignant les possibilités d'altération de la sidérophiline à pH inférieur à 5, propose une autre méthode de cristallisation reposant sur les interactions protéine-protéine en présence d'éthanol à pH 6,3 ou 5,4. Les fractions obtenues contiennent la sidérophiline presque pure à l'étude immunologique. L'électrophorèse de cette fraction, à pH 8,6 et en tampon sodium barbital, montre unseul pic avec un léger renflement au niveau de la traînée beta-2. (132-133).

Boettcher, Kistler et Nitschmann (1958), à la suite des travaux de Horgsi et Smetana(1956) (22bis) ont montré la très haute solubilité de la beta-1 globuline en présence de rivanol à pH 7. Cette méthode simple de fractionnement permet d'obtenir une fraction électrophorétiquement presque pure de sidérophiline.

L'étude de la sidérophiline a été faite par Schapira en 1955-1958. Nous nous contenterons de rappeler ses caractères principaux : beta-1 globuline, de poids moléculaire égalà 90.000 contenant des sucres mais sans lipides; chaque molécule lie deux atomes de fer. Elle représente 3 % des protéines sériques, et 20 % de la fraction beta-globuline, Son taux sanguin par les méthodes indirectes varie de 0,24 à 0,28g% (2).(158-196) Gubler 1956. Elle est de 0,27g par le dosage au précipitines.

---

(1) Fraction IV 7 de Squibb and Sons

(2) 1 mg de sidérophiline lie 1,25 à 1,50 microg. de fer

La liaison du fer avec la sidérophiline dépend avant tout du pH (158) le complexe fer sidérophiline n'étant stable que dans un petit ordre de pH (entre 7,25 et 7,50) - Wolff 1952. Le passage entre affinité maximum et labilité maximum se produisant rapidement entre pH 7 et pH 6 (207 bis). L'adjonction de bicarbonate au taux de une molécule par atome de fer à pH 7,5 augmente la stabilité du complexe. Le fer réagit plus rapidement à l'état ferreux qu'à l'état ferrique. Cependant, le complexe ainsi formé est identique au point de vue coloration dans les deux cas (230).

Les méthodes d'étude de la sidérophiline en pratique clinique sont de deux ordres.

Les méthodes indirectes définissent la protéine à partir de la quantité de fer qu'elle peut fixer. Lorsque la quantité de fer fixé est maximum, la sidérophiline est saturée et la quantité de fer fixé sur la protéine est estimée proportionnelle à la quantité de la protéine dans le plasma (Moore 1939 - 158 - 220 - 172).

Les méthodes directes permettent l'étude qualitative de la protéine par l'analyse immunochimique (Oudin 1946 - Finch 1949 - Jager 1949 (172-213bis) ou par électrophorèse sur gel d'amidon (Smithies1957 -232).

Méthodes indirectes

L'hypersidérémie provoquée in vivo permet l'étude de la capacité totale de liaison du fer par le plasma et de ce fait, l'appréciation de la quantité de sidérophiline circulante.

Saturation de la sidérophiline in vivo

Hypersidérémie provoquée par voie veineuse.

L'injection intraveineuse de fer ionisable n'élève qu'exceptionnellement le fer sérique au delà de 350 microg % chez un adulte normal de poids moyen (Moore et coll.1939 Skouge 1939 (158) Waldenstrom 1944 (172) ceci même lorsque la quantité de fer injectée est calculée pour donner une concentration supérieure. Ainsi, lorsqu'on injecte 10mg de fer chez un sujet ayant un volume plasmatique de 3 l et une sidérémie à 100 microg. la sidérémié du prélèvement fait à 5' atteint rarement 430 microg. Lorsqu'on injecte 6 mg de fer, l'augmentation de la sidérémie est presqu'aussi forte que lorsqu'on injecte 10 mg de fer. La répétition des injections de fer ne permet pas d'élever le fer sérique du plasma 5' au-delà du taux obtenu après la première injection (Cartwright - Beyer)(158).

Ce plafond de la sidérémie après surcharge veineuse en fer appelé également "braking point" est d'ordinaire apprécié sur le chiffre de sidérémie du plasma recueilli 5' après injection de 10 mg de fer.(voir tableau)(139). (Tableau IX).

Lorsque des doses importantes de fer sont injectées au-delà du taux limite de sidérémie, il apparait des signes toxiques (congestion de la face, éternuement, larmoiement, nausée, vomissement, paresthésie du bras dans lequel le fer a été injecté)- Waldenström 1944 - Goetsch 1946 - Moore 1947).

Ces faits apparaissent pour des injections de fer sous une forme chimique que l'on peut définir comme facilement dissociable ou ionisable : tel le chlorure ferrique, le chlorure ferreux, le citrate de fer; le citrate de fer ammoniacal, etc.. Par contre, le fer difficilement dissociable ou non ionisable (ascorbate de fer, ascorbate de fer gélatiné, saccharate de fer, fer dextran, etc...) tout en élevant la sidérémie de façon importante ne donne pas lieu à ces phénomènes toxiques.

L'interprétation des faits est la suivante : le fer ionisable injecté au-delà d'une certaine limite de la sidérémie plasmatique, disparait rapidement de la circulation (Neander et Vahlquist 1949). Cet excès de fer est toxique en partie du fait de son action dépressive sur la réponse des vaisseaux à l'adrénaline (Crismon 1956 - 1958).

Le fer restant dans le plasma répond à la fraction du fer injecté qui a été lié par les protéines ; la sidérémie obtenue reflète le capacité totale des protéines plasmatiques de lier le fer ou T.I.B.C. (total iron binding capacity) ou C.T.P. (capacité totale du plasma) (158).

La C.T.P. est appréciée sur le chiffre de sidérémie obtenu 5' après injection de 10 mg de fer (Cartwright et Wintrobe 1949 (21). Ceci suppose que à 5' tout le fer non lié a disparu du plasma et que le fer lié n'a pas commencé d'être délivré au tissu. La différence entre la capacité maximum de liaison du fer dans le plasma et la sidérémie mesurée à jeun, juste avant l'épreuve, représente la capacité latente de fixation des protéines pour le fer (CLP ou UIBC).

Saturation de la sidérophiline in vitro

La quantité de sidérophiline circulante peut être appréciée in vitro de façon plus rapide et plus pratique à partir de la quantité de fer susceptible d'être fixée par la protéine.

VALEUR DE LA SIDEREMIE APRES EPREUVE DE SURCHARGE EN FER PAR VOIE VEINEUSE CHEZ LE SUJET NORMAL, D'APRES JOSEPH.

Auteurs	Diagnostic	Forme de fer utilisé	Dosage		Valeur de la sidérémie						
			mg	mg/Kg	initiale	5'	30'	60'	120'	240'	600'	1440'
HEMMELER	normal Anémie pernicieuse	Chlorure ferreux	6	0,1 ±	125 200 ±	350 450	275 200			140		
TOTTERMAN	normal	Chlorure ferreux	10 6	0,14 0,10	125 135	390 348			348 296			
LAURELL	normal	Chlorure ferreux	10	0,14	100 ±	350					100	
GILTON	normal	Citrate ferrique ammoniacal	10	0,14	146	341			289			
BRANDSTRUP	normal	Lactate ferreux	10	0,14 ±	100 ±	310		280	250	200	150	100
CARTWRIGHT	normal	Ascorbate ferreux		0,15 ±	120	350				250	130	
NILSON	normal	Citrate ferrique ammoniacal		0,15 ±	114	291			284			
ANDERSSON	normal	Saccharate Fe_2O_3*		1	100	1500		1000	800	600		

Fe * non ionisable.

Tableau IX

La méthode de Hclmbert et Laurell (1945) - à l'alpha alpha dipyridyle - améliorée par Schade (à la tripyridine) consiste à mesurer le surplus de fer ajouté au plasma et non lié : le fer sérique lié aux protéines à pH physiologique, ne réagit pas à l'alpha-alpha-dipyridyle ou mieux à la tripyridine. Seul réagit le fer ajouté en excès de la capacité totale de fixation. Par différence entre le fer total ajouté et le fer réagissant à la tripyridine, on obtient la capacité latente de fixation.

La méthode de Schade et Caroline permet de mesurer la complexe fer-protéine spécifique. Lorsqu'on ajoute du fer au sérum, il apparait une coloration rose mesurable par spectrophotométrie, qui atteint son maximum lorsque la protéine spécifique est complètement saturée. La capacité latente de fixation est donnée par la quantité de fer qu'il a été nécessaire d'ajouter pour obtenir la densité optique maximum. La capacité totale est obtenue en additionnant sidérémie et capacité latente. Schade et Caroline ont bien précisé que seule la fraction IV contenant la sidérophiline donnait cette coloration lorsqu'on ajoutait des sels de fer. Il est donc admis que seul réagit le fer du complexe fer-sidérophiline.

La méthode de Schade et Caroline est la plus fréquemment employée. Cependant, elle réclame du temps, elle ne peut être utilisée avec les sérums troubles, les sérums lipémiques ou ictériques (Schade et coll. 1954) et il est parfois difficile d'interpréter les graphiques obtenus.

Les méthodes utilisant le fer isotopique dérivent des méthodes précédentes : ainsi la méthode Peters (196) (1956) qui mesure la capacité totale du sérum, après adjonction de fer et captation du fer en axcès de la capacité totale par une résine échangeuse d'ions. Cette méthode a été reprise par Mandel et coll. en 1957.(172)

Les valeurs moyennes de la capacité totale de fixation du fer du plasma se situe entre 300 et 360 microgr. (158 - 111 bis - 196) ce qui représente 0,24 à 0,28g de sidérophiline %.

Dans l'ensemble, le dosage de la sidérophiline par le fer qu'elle est susceptible de fixer ou de ne pas fixer donne des résultats tout à fait reproductibles. La méthode est cependant une méthode indirecte, et il serait utile de pouvoir doser la sidérophiline de façon spécifique, en particulier par méthode immunochimique.

RESULTATS AU COURS DE L'HEMOCHROMATOSE

Hypersidérémie par voie veineuse (Tableau IX).

Au cours de l'hémochromatose, la capacité totale de liaison des protéines mesurée in vivo ou in vitro est diminuée. 13 mesures in vivo, faites chez 7 sujets hémochromatosiques, donnent une capacité totale moyenne de 246 microg. au lieu de 341 microg. chez le sujet normal: la saturation est de 94 % au lieu de 41 % chez le sujet normal (21). Les résultats sont analogues pour Frandsen (1947), Houston et Thompson (1958), Iversen, Hemmeler et Hoet. De tels chiffres sont également constatés au cours des épreuves de surcharge par voie orale.

Hypersidérémie par voie orale

Le test d'hypersidérémie utilisé pour la première fois par Thoenes et Aschaffenburg a été codifié en 1937 par Heilmeyer et Plottner, et utilisé par Buechman (1944) et Dubach (1946), Dreyfus (1950), Ossipowski(1950), Malvezin (1951) (171, 190; 70, 121).

La sidérémie est dosée 2, 4, 6 et parfois 12 h après ingestion de sel ferreux. L'ensemble des auteurs s'accorde pour constater que la courbe d'hypersidérémie est aplatie au cours de l'hémochromatose. Après 120 mg de fer réduit, la sidérémie dans 6 cas sur 7, est maximum 2 h après l'ingestion, et toujours inférieure à 263 microg. Chez 10 sujets normaux ainsi explorés, le chiffre maximum noté à la 4ème - 6ème heure se situe entre 275 microg et 352 microg. dans 7 cas (121). Les chiffres de Buechman (121), dans 2 cas, ne dépassent pas 216 à 259 microg. après ingestion de 1000 à 1400 mg de fer. Ceux de Malvezin (171) ne dépassent pas 247 microg. pour une ingestion de 1g de sulfate ferreux, soit 200 mg de fer. L'augmentation de la sidérémie est réduite alors qu'elle atteint 120 à 150 % chez les sujets normaux. La moyenne de 10 cas (70) montre que la sidéremie ne dépasse pas 230 à 241 microg. de fer après ingestion de 3 à 4 mg de fer par kg de poids. La courbe de surcharge orale est également aplatie dans les cas d'Ossipowski, après ingestion d'un gramme de sulfate ferreux (190).

Ainsi, après surcharge orale, comme après surcharge par voie veineuse, le taux de la sidérémie ne dépasse pas une certaine limite ; les chiffres maximum sont notés 2 à 4 h après l'ingestion et ne dépassent pas 247 à 265 microg. pour une sidérémie initiale à peine différente. Ces chiffres sont identiques, que le sujet ait reçu 1400 mg, 200 ou 120 mg de fer.

Les chiffres maximum de la sidérémie au cours de l'épreuve par voie orale sont comparables à ceux de l'épreuve par surcharge veineuse et à ceux de la capacité totale du plasma ; ils répondent au "braking point", à la capacité totale du plasma de lier le fer.

Nous développerons dans un chapitre ultérieur les autres arguments qui permettent d'affirmer que les courbes aplaties après surcharge orale témoignent, au cours de l'hémochromatose, non pas d'une diminution de l'absorption digestive, mais d'une diminution de la capacité du plasma de ces malades de lier le fer. Une telle hypothèse a été également défendue par Hemmeler et Dannis (1955).(54 bis).

L'étude de la capacité de saturation de la sidérophiline in vitro montre que dans la majorité des cas d'hémochromatose, la sidérophiline est saturée. Ainsi en était-il dans 8 des 9 cas que nous avons étudiés. De plus, la capacité totale de la sidérophiline c'est à dire la quantité de sidérophiline circulante, semble diminuée. Laurell donne un taux de 250 microg. alors que les chiffres normaux varient entre 300 et 360 microg. Des chiffres analogues, plus bas que les chiffres normaux, sont signalés par Lévy et Vittaca (215 microg.) Peters et Giovanello (225 microg.) avec d'autres méthodes de dosage (164 - 196).

La baisse du C.T.P. est notée dans 34 cas, la saturation étant franchement élevée, entre 0,8 et 1, pour une sidérémie moyenne de 240 à 250 microg. (70). La capacité totale de fixation moyenne dans 11 cas est de 274 microg. pour un chiffre normal de 340 microg. (140).

La dépression de la capacité totale de fixation au cours de l'hémochromatose peut expliquer certains fers sériques à la limite de la normale, ainsi la C.T.P. de Ha. était de 165 microg. ; des dépressions marquées de la C.T.P. aux alentours de 200 microg. ont été signalées (241 bis, 172, 52). Un fersérique relativement bas au cours de l'hémochromatose ne peut être apprécié qu'en fonction de la capacité de saturation ; un fer sérique relativement bas peut correspondre à un faible taux de sidérophiline circulante. Il faut d'ailleurs noter que plus la sidérophiline est saturée, plus son taux est diminué (Gitlow - Laurell, 106, 247, 48) fait qui est interpreté par Mitchell et coll. comme témoignant d'une augmentation de l'adsorption de la sidérophiline saturée au niveau des cellules (sidérophiline séquestrée)(179bis)

L'évolution de la C.T.P. sous l'influence des saignées ne peut être précisée que dans quelques cas. Il semble que la C.T.P. soit peu modifiée au début du traitement (Mc Grégor). Dans le cas de De. la C.T.P. a diminué parallèlement au fer sérique, la sidérophiline restant saturée pour une sidérémie passant de 264 à 160 microg. ; tardivement, il pourrait y avoir une augmentation de la C.T.P., alors que la sidérémie baisse franchement. Dans ces cas, elle peut dépasser de 100 microg. sa valeur initiale et demeurer haut, même s'élever des semaines après l'arrêt du traitement (Mc Gregor). L'élévation de la C.T.P. après une série de saignées est également constatée dans les cas de Meyerson et de Roth.

(170 bis)

En conclusion de ce chapitre, la sidérémie au cours de l'hémochromatose est augmentée ; il est rare qu'elle soit inférieure à 150 microg. et supérieure à 300 microg. Le chiffre de sidérémie de l'hémochromatosique reflète en règle la quantité de sidérophiline circulante, la sidérophiline étant presque toujours saturée comme le prouvent les dosages pratiqués in vivo et in vitro. La quantité de sidérophiline circulanteest ainsi diminuée au cours de l'hémochromatose.

Le traitement par saignées permet à la longue de diminuer la sidérémie ; cette diminution ne devient franche que lorsque la traitement est suffisamment prolongé et que les réserves de fer de l'organisme sont suffisamment diminuées. L'augmentation de la sidérophiline circulante a été alors notée.

De tels faits sont à l'appui de l'hypothèse considérant l'augmentation de la sidérémie et la diminution de la sidérophiline circulante comme secondaire à l'accumulation du ferdans l'organisme.

Cependant, pour Mandel (1959), à la suite de Wintrobe (1956) et de Wuhrmann et Wunderly (1957) l'hyposidérophilinémie est tellement marquée qu'alle parait constituer un déficit spécifique comparable à l'hypogammaglobulinémie et au défaut de coerulaeoplasmine dans la maladie de Wilson. D'autre part, à la suite de la mise en évidence par Smithies (1957) de plusieurs sidérophilines, différentes par leur mobilité électrophorétique en gel d'amidon et génétiquement contrôlées, Ake Norden (1960) se demande si ces sidérophilines ne jouent pas un rôle dans les anomalies de la courbe de décroissance du radiofer. Nous avons donc cherché à mettre en évidence la nature de la sidérophiline de l'hémochromatosique par méthode directe, électrophorèse sur gel d'amidon et immunoélec-

trophorèse. Nous verrons au préalable les données apportées par l'électrophorèse plate.

Etude de la beta-globuline au cours de l'hémochromatose.

L'analyse de la fraction beta par électrophorèse plate ne permet pas de conclure à l'existence ou non d'un trouble de la sidérophiline dans l'hémochromatose, la fraction beta ainsi isolée comportant, à côté de la sidérophiline, 80 % de protéines (beta 2) dont les variations pathologiques ne sont pas nécessairement concordantes aux variations dela sidérophiline. Ce fait est sans doute à l'origine des variations de la fraction beta observées par les différents auteurs, au cours de l'hémochromatose.

Les beta-globulines de l'hémochromatosique sont abaissées au dessous de 10 % dans 7 cas sur 14 (12), dans 3 cas sur 4 de Cogli. Elles sont élevées dans plus de la moitié des cas, mais moins fréquemment élevées que chez des diabètiques avec hépatomégalie sans hémochromatose (149). Les fractions beta et gamma se distinguent nettement l'une de l'autre, fait que nous avons retrouvé dans la plupart de nos cas. Pour Finch(213bis) le taux moyen des beta-globulines parait normale (0,86 g %). Cependant, la variance est de façon significative plus haute que la normale (P inférieur à 0,01) et la déviation standard est égale à 0,30 alors qu'elle est égale à 0,14 chez les sujets normaux. Il n'y a pas de rapport entre les variations des protéines sériques et la sévérité du diabète ou de l'atteinte hépatique, quoiqu'une corrélation positive soit trouvée entre l'élévation des beta et celle des gamma, et une corrélation négative entre la baisse de l'albumine et l'augmentation des beta. Un des cas étudiés par

Finch présentait une diminution précoce des beta-globulines. Nous pouvons remarquer que si le diabète et surtout l'atteinte hépatique sont susceptibles d'expliquer une élévation des beta-globulines, il est plus anormal de constater une diminution des beta-globulines chez ces sujets, ou une élévation moins marquée qu'il n'est habituel de le constater chez des sujets diabètiques du même âge.

Etude de la sidérophiline au cours de l'hémochromatose

L'électrophorèse en gel d'amidon dûe à l'obligeance du Docteur de Grouchy, a été pratiquée selon la méthode verticale décrite par Smithies dans 2 cas d'hémochromatose (Rou. et De.). Le plasma a été marqué au préalable par le fer^{59} au taux de 5 microcuries par ml, soit un peu moins de 2 microg. par ml de plasma incubé à 37° pendant 30'. La figure 2 montre la migration comparée des protéines dans ces 2 cas et chez un sujet témoin. Chez les 2 hémochromatosiques comme chez le sujet normal, la seule globuline ficant le fer est la beta-globuline C. L'autoradiographie après adjonction de ferrmarqué montre à ce niveau une zone d'activité nettement délimitée et plus faible que l'activité de la beta-globuline du sujet témoin. Il n'y a pas d'autre foyer d'activité décelable en dehors d'une légère trace de ^{59}Fe au niveau de l'origine.

Ainsi, dans 2 cas d'hémochromatose, la beta-globuline C est la seule fraction fixant le fer. Elle représente le type de beta-globuline le plus fréquemment rencontré chez le sujet normal ; nos deux cas d'hémochromatose au même titre que la plupart des individus sont homozygotes pour le gène Tfc.

Smithies (1957) a mis en évidence les variations génétiquement contrôlées de la sidérophiline. L'électro-

ELECTROPHORESE EN GEL D'AMIDON ET AUTORADIOGRAPHIE (Fe 59)
CHEZ DEUX HEMOCHROMATOSIQUES & UN SUJET NORMAL

Electrophorèse en gel d'amidon

Autoradiographie

Albumine

Post Albumine

Fα 2 glob

β Globuline

TfC

Haptoglobine

Sα 2 Globuline

Origine

S.N De Rou

Hémochromatoses

S.N De Ro

Hémochromatoses

Figure 2

phorèse en gel d'amidon permet de différencier au moins 8 sidérophilines (B_o- B_1- B_2 - C - D_o - D_1 - D_2 - D_3)(232)

Il ne semble pas que ces diverses sidérophilines jouent un rôle dans le trouble du métabolisme du fer au cours de l'hémochromatose, aucune fraction particulière à cette maladie n'étant constatée dans les cas que nous avons étudiés. Le devenir du fer radioactif plasmatique est d'ailleurs le même, qu'il soit lié à la fraction C ou aux autres sidérophilines mises en évidences par l'électrophorèse sur gel d'amidon (232).

L'étude de la Beta-1 globuline par immunoélectrophorèse a été pratiquée dans le service du Pr Grabar, en collaboration avec le service du Pr Derot et avec le Dr Hermann. Chez 8 malades, la beta-1 globuline, étudiée à l'aide des antisérums habituels et d'un antisérum spécifique pour la sidérophiline (antisérum de l'Institut Pasteur), était qualitativement normale.

En conclusion :
Au cours de l'hémochromatose, et sous réserve du petit nombre de cas étudiés, dans les conditions techniques employées, la sidérophiline est qualitativement normale à l'électrophorèse sur gel d'amidon et à l'immunoélectrophorèse, fait qui permet d'éliminer le rôle d'une modification de cette protéine dans le déterminisme de la maladie.

La diminution quantitative de la sidérophiline circulante au cours de l'hémochromatose primitive, mise en évidence par les méthodes indirectes d'étude de la protéine, fondées sur la mesure de sa saturation par le fer, est parfois considérée comme un trouble caractéristique de la maladie. L'abaissement de la sidérophiline circulante pourrait être considéré comme secondaire à la sur-

charge en fer si les arguments suivants sont vérifiés :

- constatation d'une quantité de sidérophiline circulante normale, au cours du stade préhémochromatosique de la maladie, marqué par l'absence de symptômes cliniques, la notion familiale et l'existence de dépôts de fer au niveau des cellules hépatiques ; (90)
- constatation dans quelques cas d'une élévation de la sidérophiline circulante lorsque le traitement par saignées a été suffisamment prolongé ;
- constatation d'une diminution de la sidérophiline circulante chez les sujets non hémochromatosiques soumis à la surcharge en fer.(179 bis).

Les troubles concernant la saturation de la sidérophiline reste un indice essentiel de la maladie, et semblent pouvoir être assez précoces puisqu'ils permettent de suspecter un stade préhémochromatosique chez le tiers ou la moitié des enfants de sujets atteint d'hémochromatose (61 - 29), mais l'origine de la maladie ne semble pas tenir dans les variations génétiquement contrôlées de la sidérophiline.

- C -

SIDERURIE ET SIDEROPHILINE URINAIRE

L'excrétion urinaire de fer au cours de l'hémochromatose est habituellement augmentée.

L'hypersidérurie peut atteindre 1200 à 5400 microg. dans 6 cas sur 15 (70, p.269), 1500 microg. (235), 2500 microg. (146), 2600 microg (Seven), 400 à 1500 microg. (191). Dans d'autres cas la sidérurie est légèrement augmentée ou normale : 266 - 735 microg. (84), 520 et 660 microg. (147- 157).

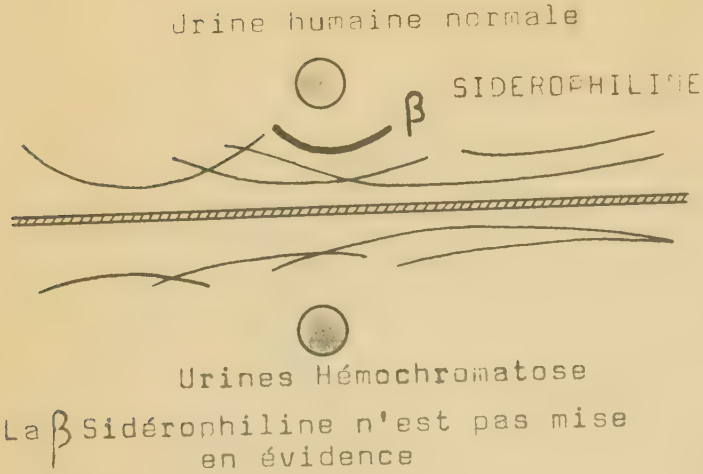
La sidérurie s'accroit nettement après traitement par les chélateurs (EDTA calcique) (200). Warter et Weill (*) font de cette épreuve un test pour le diagnostic différentiel entre hémochromatose idiopathique et secondaire. Il ne saurait s'agir d'un traitement, l'accroissement de la sidérurie ne dépasse pas 5 à 8 mg/24h, alors qu'une saignée de 400 ml enlève 200 mg de fer. Des accidents après chélateurs ont été rapportés (147 - 174 - Azerad).

L'action des chélateurs (EDTA et HOEDTA) sur le fer de la sidérophiline et des réserves a été récemment étudiée. Le composé chélate ne peut ôter le fer de la sidérophiline, la sidérophiline étant le meilleur chélateur connu pour le fer ; par contre, il est compétitif de la sidérophiline pour le fer ionisable ajouté au sérum. Son action semble ainsi limitée à ces aires du corps où il serait en compétition directe avec les protéines liant le fer pour les ions ferriques ou ferreux libres : c'est à dire au niveau des tissus de stockage du fer (216). En ce sens, l'augmentation de la sidérurie constatée après chélateur reflète une excrétion de fer en provenance des stocks tissulaires.

Korman (1960) a proposé l'emploi de fer lié au chélate (EDDHA) pour étudier l'importance du pool labile de fer. En effet, le chélate semble susceptible d'échanger le fer marqué qu'il supporte avec le fer élément contenu dans les tissus, et il est ensuite excrété dans les urines. L'importance de l'échange est d'autant plus grande que les stocks sont plus importants. Ainsi, plus les stocks de fer labile sont importants, plus la quantité de fer élément lié au chélate est grande par rapport au Fe59 demeurésur le chélate. La différence entre le fer total excrété lié au chélate et le Fer 59 qui est resté lié sur le chélate est proportionnelle à l'importance de l'échan-

(*)l'appréciation de la sidérurie sous chélateurs nécessite une méthode particulière de dosage.(244 bis).

IMMUNO-ELECTROPHORESE DES PROTEINES URINAIRES DANS L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE



La β Sidérophiline n'est pas mise en évidence

URINES SUJET NORMAL

SERUM HUMAIN NORMAL

URINES CIRRHOSE

URINES HEMOCHROMATOSE

URINES HEMOCHROMATOSE

ge entre le 59Fe et les stocks de fer labile. Ces expériences confirment entièrement l'observation de Warter et Weill assurant que l'excrétion de fer provoquée par le chélate était d'autant plus importante que les stocks de fer du sujet étaient importants.

Nous avons cherché à préciser, en collaboration avec le Dr Hermann et Melle de Vaux-Saint-Cyr, la forme sous laquelle le ferurinaire était excrété au cours de l'hémochromatose par l'étude immunoélectrophorétique des protéines urinaires. Cette étude a été faite dans 10 cas d'hémochromatose suivis par le Pr Derot. Les urines sont ultrafiltrées puis dialysées à plusieurs reprises afin d'obtenir une concentration protéique suffisante. L'immunoélectrophorèse est ensuite pratiquée à l'aide d'antisérum de l'Institut Pasteur (282 - 283 - Laun) susceptible de réagir de façon spécifique avec les protéines du sérum ou des urines et de mettre en évidence la sidérophiline. Un sérum antisidérophiline spécifique (ASS) a été également utilisé.

Alors que la sidérophiline est nettement mise en évidence dans les urines de sujets normaux (fig.) la sidérophiline urinaire au cours de l'hémochromatose et pour des concentrations protéiques analogues, est très difficile à détecter. Dans 7 cas sur 9, la présence de sidérophiline n'est pas constatée dans les urines par la technique employée. Dans 2 cas seulement (And. et Chap.) existaitune quantité de sidérophiline suffisante pour être décelée. (fig. 3).

L'origine de cette diminution de sidérophiline urinaire au cours de l'hémochromatose peut être en rapport avec la diminution de sidérophiline plasmatique, ou la tendance à la "séquestration" de la sidérophiline qui a été notée chez les sujets surchargés en fer (179 bis). Dans cette optique, la diminution de la sidérophiline urinaire au cours de l'hémochromatose serait la consé-

quence de la surcharge en fer.

Cette diminution, voire cette disparition de la sidérophiline urinaire contraste avec les chiffres de sidérurie observés chez ces malades ; il est possible qu'à quelques moments de l'évolution de leur maladie, une portion du fer plasmatique de l'hémochromatosique soit sous une forme biochimique telle qu'elle permette une excrétion urinaire de fer, en excès de la quantité de sidérophiline excrétée.

L'augmentation de l'excrétion de fer est d'ailleurs connue chez les sujets présentant une augmentation des stocks de fer, chez l'homme comme chez l'animal. (113-74 - 186 - 227 - 47).

L'augmentation de l'excrétion de fer non lié à la sidérophiline dans les urines contraste avec ce qui a été observé au cours des syndromes néphrotiques où l'hypersidérurie est en rapport avec une augmentation de la sidérophiline urinaire (213 bis)(44 bis).

2ème partie du Chapitre II

ETUDES FERRODYNAMIQUES

Nous verrons successivement :

A/ les techniques d'études utilisées
B/ l'influence de la saturation de la sidérophiline sur les techniques utilisant le fer^{59} par voie veineuse
C/ le résultat des études ferrodynamiques dans l'hémochromatose primitive.

-:-

- A -

TECHNIQUES

La méthode suivie consiste à fixer in vitro du radiofer sur le plasma du malade exploré, puis à la lui réinjecter pour suivre le comportement de la radioactivité.

Nous avons utilisé des techniques classiques, issues de celles déjà analysées dans plusieurs publications antérieures (8 - 24 - 25 - 32 - 37 - 81 - 82 - 88 - 130 - 178 - 183 - 206 - 214 - 226).

I- PREPARATION DU PLASMA

30 cc de sang sont prélevés sur héparine par ponction dans une veine du pli du coude avec un matériel dépourvu de fer. On établit le rapportplasma/globules à l'hématocrite.

Le sang est soumis à 2 centrifugations d'une demi-heure à 3000 tours/min. On obtient ainsi un plasma clair.

Le dosage du fer est effectué sur 2 ml de plasma par la méthode de Heilmeyer et coll. à la phénanthroline. On ajoute au plasma restant du chlorure ferrique marqué Cl_3 59 Fe : 0,3 à 0,4 ml d'une solution chlorhydrique de normalité un peu inférieure à 1. Etant donnée l'activité spécifique de ce fer (1 à 2 mc par mg), cela représente 1 à 1,6 gamma de fer par ml de plasma, ce qui correspond à une radioactivité de 10 à 15 microcuries pour les 10 à 15 ml utilisés. Dans quelques cas, nous avons pu disposer d'un fer d'activité spécifique plus forte ; ce fer a été utilisé pour les expériences in vitro (0,2 à 0,6 mc/mg).

Le plasma ainsi préparé est incubé à 37° pendant une heure avec agitation (il peut se produire lors du mélange un léger trouble, qui disparait à l'incubation avec agitation).

On injecte ensuite 10 à 15 ml du plasma incubé après avoir prélevé les échantillons nécessaires pour le standard et pour l'autoradiographie. Après injection, la seringue est lavée pour la mesure de l'activité restante.

II- MESURES DE L'ACTIVITE SANGUINE

Du sang est prélevé sur héparine au bras opposé à celui où a été faite l'injection, à 6 ou 7 reprises, pendant les 3 premières heures, puis au bout de 24h et de nouveau entre les 7ème et 15ème jours.

Après mesure de l'hématocrite, le plasma est séparé et la radioactivité du plasma ou du sang total est mesurée au compteur à scintillation.

III- CALCULS

- Le fer plasmatique est exprimé en microgrammes par 100 ml.
- La masse sanguine est calculée selon la formule de Cazal (46 ter)

$$M.S. = \frac{\text{Masse théorique}}{\text{Surface théorique}} \times \text{Surface réelle}$$

où : masse théorique = poids théorique x 76 ml chez l'homme, poids théorique x 66 ml chez la femme. Le poids théorique est calculé d'après la formule de Lorentz

$$P = T - 100 - \frac{T - 150}{4}$$

La surface corporelle est donnée par les abaques de Dubois et Dubois.

- Le volume plasmatique se déduit de l'hématocrite corrigé :

  Hématocrite x 0,01 x 0,86 (Cazal)

- Le renouvellement plasmatique du Fer est calculé à partir de la courbe de décroissance de la radioactivité dans les 3 premières heures, période pendant laquelle la radioactivité sanguine est confinée au plasma, celle des globules restant nulle ou infime. La courbe de décroissance est une exponentielle.

$$A = A_{oe}^{-kt} \text{ ou } \log. A. = \log Ao - kt$$

Ao = activité plasmatique au temps zéro (Ao peut s'obtenir en extrapolant à l'origine la courbe de décroissance de la radioactivité plasmatique, devenue sur papier semi logarithmique une droite).

Le coefficient k mesure la pente de la droite : il exprime la fraction de l'activité plasmatique qui disparait par unité de temps t.

Pendant un temps T, la moitié du ^{59}Fe disparait du plasma : T et k sont liés par la relation :

$$k = \frac{0,693}{T}$$

T est la période de disparition du ^{59}Fe plasmatique.

Le renouvellement r, du fer plasmatique par unité de temps est calculé en admettant que l'ensemble du fer plasmatique disparait avec la même période T.

Pendant 24h ou 1440 minutes, on a (si la période T est exprimée en minutes, Fe en gamma/ml et le volume plasmatique en ml) :

$$r = \frac{0,693}{T} \times 1400 \times Fe \times \text{vol. plasm.}$$

Pour éviterdes erreurs dues à la mesure du volume plasmatique, il a été proposé de calculer le renouvellement par 100 ml de sang total par jour.

Pour un hématocrite de 36 % (hématocrite veineux) :

$$1 \text{ cc de plasma} = \frac{1\ (100 - 36)}{100} \text{ sang total}$$

On a donc :

$$r' = \frac{\text{Fe plasm.(gamma \%)} \times 64/10 \times 0,693 \times 1440'}{T \text{ (en minutes)}}$$

$$r' = \frac{\text{Fe plasm. (mg)}}{t \text{ (min.)}} \times \frac{64}{100}$$

Enfin, à partir de Ao et de l'activité totale injectée, on peut calculer le volume plasmatique :

$$\text{Vol. plasm.} = \frac{\text{Activité totale inj.}}{Ao \text{ 1 cc plasma}}$$

IV- INCORPORATION GLOBULAIRE

Le fer radioactif commence à apparaitre dans les globules vers la 4ème ou 5ème heure après l'injection. La radioactivité augmente ensuite progressivement jusqu'à un plateau atteint entre le 7ème et le 10ème jour.

L'incorporation se calcule en rapportant l'activité du sang total à la radioactivité totale injectée ;

$$\text{Inc.glob.} = \frac{\text{Activité 1 ml sang total} \times \text{vol.sang.en ml} \times 100}{\text{activité injectée}}$$

V- PENETRATION DANS LE FOIE, LA MOELLE OSSEUSE

La fixation du fer radioactif par la moelle osseuse et le foie a été mesurée en regard de la base du sacrum et dans l'aire de projection du foie au niveau du 9ème espace intercostal, un peu en dedans de la ligne mamelonnaire.

Les mesures ont été faites à l'aide d'un compteur à scintillation (Meeus-Bith - 178), le détecteur étant placé au contact de la peau en un point toujours identique chez le même malade.

Cependant, l'activité mesurée dans la zone préhépatique répond à l'ensemble de l'activité "contenue" dans le volume vu par le compteur : tissu hépatique, sang circulant, moelle osseuse des côtes, voire des vertèbres. Aussi avons-nous choisi comme élément de référence l'activité de la région pré-cordiale, en un point situé au niveau du 4ème espace , à 2 travers de doigt du bord sternal. Le volume esploré par le compteur comprend principalement l'activité du sang cardiaque et du sang circulant dans les gros vaisseaux mais aussi celle de la moelle osseuse des côtes et des vertèbres.

La comparaison des radioactivités des zones précordiales et préhépatiques permet d'apprécier qualitativement le devenir du radiofer injecté. Il ne saurait être question d'en déduire la proportion de fer fixé par ces tissus ; en effet, ces activités sont proportionnelles à la quantité de radiofer contenu dans la portion de l'organisme vue par le compteur, mais le coefficient de proportionnalité n'a pas été déterminé ; il serait variable d'un sujet à l'autre et d'une région à l'autre de l'organisme, en fonction des conditions géométriques de mesure. En outre, l'activité du tissu hépatique ou du sang cardiaque n'est pas seule mesurée comme on l'a vu, et pour passer de l'activité mesurée à l'activité hépatique, il faudrait introduire un coefficient de correction complexe que nous n'avons pas utilisé en raison du risque d'erreurs qu'il comporte.

Nous nous sommes donc contentés d'exprimer les résultats par le nombre brut de coups/minute et ensuite d'étudier la valeur du rapport R foie/ R coeur. Dans 4 cas d'hémochromatose et 1 cas de cirrhose, l'évolution de l'activité des organes a pu être suivie à l'aide d'un appareil à enregistrement continu, permettant la mesure simultanée au niveau du foie et du coeur, ce qui élimine les erreurs dues au changement de position de la sonde.

VI- ELECTROPHORESE SIMPLE ET CONTINUE

L'électrophorèse simple a été faite selon la technique habituelle à pH 8,6 ; f.ionique 0,1; 80 volts et 0,001 A.

Les autoradiogrammes ont été obtenus sur films Sécurix.

L'électrophorèse continue a été faite avec l'appareil de Kahler. Au fur et à mesure de son écoulement, le sérum est soumis à une chromatographie et à une électrophorèse. Les fractions protéiques de migrations différentes sont recueillies dans 21 tubes. Une double estimation est faite :

a) par autoradiographie de la feuille de papier
b) par comptage direct du contenu des tubes au compteur.

VII- ELIMINATION URINAIRE

La mesure de la radioactivité urinaire après l'injection montre dans quelques cas une élimination nette au début. Elle devient rapidement minime et disparait totalement en 12 ou 15 heures. Au total, elle ne dépasse pas 3 % de l'activité injectée.

- B -

SATURATION DE LA SIDEROPHILINE & TECHNIQUES UTILISANT LE FER 59 PAR VOIE VEINEUSE

-:-:-

La saturation de la sidérophiline à près de 100% rend délicate l'exploration du métabolisme du radiofer chez l'hémochromatosique.

En effet, ainsi que le montre l'épreuve d'hypersidérémie provoquée par voie veineuse, le fer disparait de façon différente du plasma selon qu'il est ou non lié à la sidérophiline. Cette fuite initiale du fer non lié à la sidérophiline, connue pour de fortes quantités de fer injecté, a été rencontrée également pour les faibles quantités de fer radioactif employées pour l'étude du renouvellement plasmatique. Ce fait est d'autant plus important à connaître que le fer non lié à la sidérophiline et le fer sidérophilinique n'ont pas la même destinée dans l'organisme. La destinée du radiofer injecté ne peut être assimilée à celle de l'ensemble du fer sérique du malade que lorsque les liaisons plasmatiques du radiofer injecté etdu fer sérique sont identiques.

Nous verrons successivement :

1) Les différentes techniques de marquage de la sidérophiline par le fer 59 in vitro,
2) Les moyens de mettre en évidence une anomalie de comportement du radiofer à partir d'un indice utilisant le volume plasmatique réel et le volume plasmatique au radiofer ou espace fer, et les causes de cette anomalie,
3) La nature du fer disparaissant rapidement du plasma après injections de radiofer chez des sujets hypersidérémiques.

I- MARQUAGE DE LA SIDEROPHILINE PAR LE FER 59 IN VITRO

Le marquage de la sidérophiline est facilement réalisé à partir de fer 59 sous forme de sel ionisable (1) et de sidérophiline, du moins chez les sujets à sidérophiline non saturée.(Tableau X).

Les sels de fer utilisés sont le chlorure ou le citrate ; la sidérophiline utilisée est celle du plasma du malade. Certains ont essayé d'utiliser des sidérophilines plus ou moins purifiées.

a- marquage direct du plasma du malade par des sels de fer ionisable

HUFF et coll. (1950) utilisent du $Cl^3\ ^{59}Fe$ en solution acide chlorhydrique, tamponnée à pH 6 par du citrate de sodium, 4 microcuries, soit 4 à 80 microg. de fer sont incubés au moins 10' à la température ambiante avec 10 à 30 ml de plasma du sujet étudié (130).

LOEFFLER(1955) démontre que le transfert du citrate de fer à la sidérophiline est à pH 7 suffisamment rapide chez le sujet normal pour permettre l'injection intraveineuse directe de citrate de fer marqué. Le citrate de

---

(1) le fer administré par voie veineuse peut être classé sous deux catégories :

1- fer facilement dissociable ou "ionisable" (Cl^3Fe - Cl^2Fe, citrate de fer, citrate de fer ammoniacal)

2-fer difficilement dissociable ou non ionisable (ascorbate de fer, ascorbate de fer gélatine, saccharate de fer, etc..)

TECHNIQUE DE MARQUAGE DE LA SIDEROPHILINE PAR LE ^{59}Fe.

Auteurs	Année	Etat chimique du fer utilisé	pH de la solution de fer	Température et durée d'incubation	Quantité de plasma utilisé en ml	Dose injectée (microcuries)	Quantité de fer injecté (microg.)
Finch	1949	Chlorure ferrique Citrate ferrique Sulfate d'ammonium ferreux			0		100-500
Huff	1950	Cl_3Fe + citrate	6	18° - 10'	10 à 30	4	4 - 80
Wasserman	1952	Cl_3Fe + citrate	6,5-7	37° -30'	5ml de fraction IV_7 (125g de protéines)		
Loeffler	1955	Cl_3Fe + citrate	7		0	3-5	6-10
Bothwell	1955	Cl_3Fe + citrate	6	10'	15-20	4-10	50-300
Bush	1956	Cl_3Fe + citrate	6	18° -10'	12	5-20	3-6
Rubiana-Heeus Bith	1957	Cl_3Fe		37°-120'	βglobuline Cutter ou plasma	15	30
Spencer	1957	Cl_3Fe + citrate		37°-40'	8	40	80
Bothwell	1957	Cl_3Fe Cl_3Fe + citrate			10 0	1-15	0,5-15
Rubiana	1959	Cl_3Fe		37°-45'	10	15	30
	1960		1,5	37°-60'	10-15	10-15	10-24
Hallberg Solvell	1960		1,5	60'	0	5	1
Boivin	1961	Cl_3Fe Cl_3Fe + citrate			10	10-20	1 - 2
Pollycove	1961	Citrate ferreux citrate ferrique ammoniacal		37° -20' 30'	- -20	40	3-40

TABLEAU X

fer est obtenu en ajoutant du Cl^3 ^{59}Fe en solution chlorhydrique à 0,1% de citrate de Cl Na isotonique. Le pH est ajusté approximativement à 6. L'injection de 10 ml de solution contenant entre 3 et 5 microcuries de ^{59}Fe donne les mêmes courbes de décroissance, qu'il y ait ou non incubation préalable avec le plasma (167).

BOTHWELL (1957 étudie les conséquences des différentes méthodes de marquage du plasma par le radiofer sur le renouvellement plasmatique des sujets normaux. La sidérophiline prend en charge in vitro le fer administré sous forme de Cl^3Fe, pour des doses de l'ordre de 5 microg. dans 10 ml de plasma. Il est inutile d'ajouter du citrate pour favoriser la liaison par un pH suffisamment haut. L'injection des plasma donne des courbes de disparition analogues, quel que soit le type de marquage (Cl^3 Fe ou Cl^3Fe additionné de citrate) ; il est confirmé que le citrate de fer injecté directement dans les veines est lié in vivo suffisamment rapidement par les protéines (32)

HALLBERG et SOLVELL (1960) obtiennent, chez des sujets normaux, les mêmes résultats avec le Cl^3 ^{59}Fe non incubé et le Cl3 ^{59}Fe préalablement incubé 1/2h à 37°. Le Cl^3 ^{59}Fe peut être ainsi injecté directement au taux de 5microcuries à un pH inférieur à 1,5 et se lier in vivo à la sidérophiline. L'activité spécifique du fer utilisé est élevée (5 à 13 microcuries/microgramme). L'incubation est recommandée lorsque la capacité de saturationde la sidérophiline est diminuée (225).

Quel que soit le type de sel de fer ionisable utilisé, le Fe 59 ajouté à des plasmas normaux, et le Fer 59 ajouté à la plupart des plasmas de sujets malades, présente une bonne liaison avec la sidérophiline sous trois conditions :

- utilisation d'une quantité de fer 59 suffisamment petite (d'activité spécifique suffisante) pour ne pas excéder la capacité de saturation de la sidérophiline,
- utilisation d'une solution récente de ^{59}Fe : les solutions de fer conservées de nombreux mois forment des colloïdes contenant de l'hydroxyde de fer,
- utilisation d'un plasma frais, contenant une sidérophiline non dénaturée et non saturée.

Dans la majorité des cas explorés, cette technique a donné d'excellents résultats. Il semble qu'actuellement étant donné la haute activité spécifique des sels de fer ionisable utilisés, l'injection de Fe 59, chlorure ou citrate, puisse être effectuée sans incubation préalable, du moins chez les sujets à sidérophiline non saturée, et en injectant lentement la solution après aspiration d'un peu de sang dans la seringue pour favoriser la liaison extemporanée du fer à la sidérophiline.

b- marquage direct de fractions plasmatiques contenant une forte concentration de sidérophiline

L.R. WASSERMAN (1952) utilise la fraction IV 7 de Cohn. Le Cl^3Fe d'activité spécifique 1,3 mc/mg est ramené à pH 6,5 et 7 par addition de citrate de sodium à 4%, soit 5 ml de solution de citrate pour 0,05 ml de solution de fer. Il ajoute 1 ml de fraction IV 7 contenant 25g de protéine %, soit 70 fois la concentration normale. Le tout est incubé à 37° C pendant 30'. Les expériences de dialyse lui ont prouvé que le fer est dans ces conditions combiné aux protéines(243).

Cependant, BOTHWELL (1957) montre que la fraction de Cohn marquée au ^{59}Fe ne donne pas entièrement satisfaction : lorsqu'une solution de la fraction de Cohn à 1%

est tamponnée à pH 7 par du citrate de sodium à 4 % une proportion appréciable du fer ne se lie pas à la sidérophiline, mais migre comme chélate avec le citrate. Pour obtenir une liaison complète, il est nécessaire d'utiliser à la place du citrate de la soude (Na OH) à 0,01 N pour ajuster le pH de la solution (32).

D'autre part, le taux de disparition du fer du plasma avec la fraction de Cohn est 30 à 50% de fois plus lente que par les autres méthodes (32).

Les discordances observées avec les fractions riches en sidérophiline marquée par le ^{59}Fe sont probablement dues à la dénaturation partielle de la sidérophiline.

Récemment, J.H. KATZ (1961) a étudié le devenir d'une sidérophiline marquée chez 8 sujets normaux. La sidérophiline est pr"parée suivant la méthode de Inman, elle est pure à 97 % contenant 0,5 % d'albumine et 0,2% de gamma-globuline et répond à la transferrine de type C (Smithies) ; sa concentration finale est de 2,5 à 4g %. (142).

Le ^{59}Fe est ajouté après marquage de la protéine par l'iode 131, chaque sujet recevant en définitive 30 à 50 microcuries d'I 131 et 3 à 4 microcuries de ^{59}Fe.

Cette technique permet tout à la fois d'étudier le renouvellement du fer plasmatique, et, du fait du marquage à l'iode 131 le renouvellement de la sidérophiline injectée.

c- marquage d'un plasma homologue

Le marquage d'un plasma homologue a été proposé chez les sujets à sidérémie élevée (88 - 228). Cette méthode permettrait d'explorer le renouvellement plasmatique du

fer chez les sujets à sidérophiline saturée. Cependant, le renouvellement plasmatique du fer étudié de la sorte concerne un fer lié à une protéine étrangère à l'organisme du sujet que l'on veut explorer, une sidérémie différente et un taux de saturation de sidérophiline différent de ceux du malade étudié. Il n'y a pas d'échange important entre le fer 59 lié à la sidérophiline homologue et le fer non isotopique lié à la sidérophiline du malade. Les études de dialyse indiquant que l'échange du fer entre une molécule de sidérophiline marquée et une molécule de sidérophiline non marquée est très lent une fois le fer 59 fixé dans les conditions habituelles de marquage du plasma (232 - 142 - 230 bis). Lorsqu'on ajoute au plasma du fer 59 isotopique sous forme de citrate, en milieu ammoniacal, la liaison est complète en 2' à 37°C, en 5' à 25°C, en 10' à 4°C pour un pH égal à 7. Les échanges entre fer 59 et fer-sidérophiline semblent possibles ; ils sont minimes et n'interviennent pas en pratique dans l'interprétation des mesures (230 bis).

Dans un de nos cas d'hémochromatose, l'exploration a eu lieu une première fois avec le propre plasma du malade, puis avec un plasma normal à sidérophiline non saturée. Nous avons observé une différence dans la période de disparition avec ces deux méthodes, passant de 120' avec le plasma autologue à 70' avec le plasma homologue non saturé.

Inversement, J.H. KATZ, chez le sujet normal, observe une période de disparition un peu plus rapide en employant une sidérophiline saturée que pour une sidérophiline non saturée (142).

A NORDEN (1960) explorant un hémochromatosique à sidérophiline saturée avec le plasma marqué d'un donneur compatible, constate des anomalies de la courbe de disparition durant les 30 premières minutes, marquée par un

excès d'activité dans les 4 premiers prélèvements. Il suppose que la sensibilisation à des protéines plasmatiques homologues donne une contraction vasculaire qui diminue temporairement le lit vasculaire du ^{59}Fe (188).

Cependant, Finch et Pollycove utilisant du fer lié à un plasma homologue non saturé en fer, ne signalent pas de différence dans la courbe de disparition et le renouvellement plasmatique.

II- ESPACE FER ET VOLUME PLASMATIQUE

Lorsque le plasma marqué par le fer radioactif est injecté à un sujet normal, les mesures d'activité de 1 ml de plasma prélevé à intervalles réguliers se distribuent dans la majorité des cas sur une courbe de décroissance de type exponentielle. (fig. 4 -1-)

L'extrapolation de cette courbe au temps 0 permet d'obtenir un chiffre d'activité (Ao) fonction de l'activité injectée (Ai) et du volume dans lequel cette activité s'est diluée, ou espace fer (ef).

$$ef = \frac{Ai}{Ao} \quad (I)$$

Des arguments théoriques, tels que la liaison exclusive du fer plasmatique à la sidérophiline, considérée comme une globuline restant intravasculaire, et des arguments expérimentaux (89) permettent de penser que l'espace fer ainsi défini est égal au volume plasmatique (vp).

$$vp = ef = \frac{Ai}{Ao} \quad (II)$$

Dans ces conditions, Ao représente l'activité plasmatique au moment où le fer radioactif a diffusé de façon homogène dans le plasma et n'a pas commencé de sortir

Fig. 1

10 cas

$$(ef = \frac{Ai}{Ao}) = (vp = \frac{Ai}{A_1})$$

Ao activité mesurée est égale à A_1 activité théorique, calculée à partir de Ai activité injectée et du volume plasmatique vp, selon l'équation III :

$$A_1 = \frac{Ai}{vp}$$

Fig. 2 et 3 10 cas

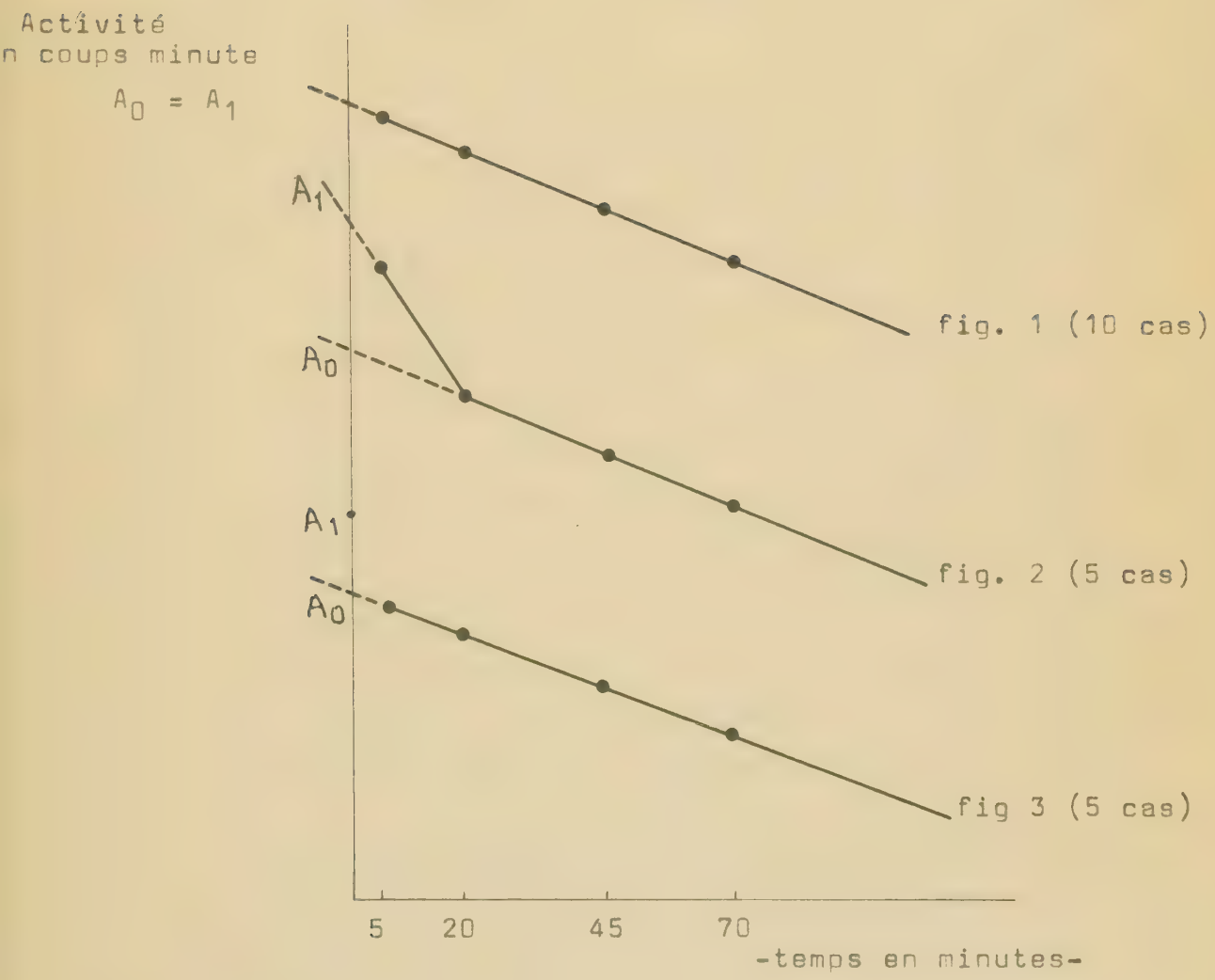
Ao est inférieure à A_1

ef est par conséquent supérieur à vp (équation IV

Dans la figure 2, la fuite initiale de radiofer est mise en évidence par la courbe expérimentale.

Dans la figure 3, seule l'existence de ef plus grand que vp témoigne d'une anomalie du comportement du fer radioactif injecté.

Courbes de décroissance de l'activité plasmatique après injection de radiofer (sur papier semi-logarithmique.)



Résultats

1- Les électrophorèses horizontales et les autoradiographies du plasma ont été pratiquées dans 17 cas sur le plasma marqué in vitro par le Cl_3 ^{59}Fe.

1) Fer beta-globulinique

Dans 7 cas, l'activité du ^{59}Fe injecté est localisée uniquement dans la zone des beta-globulines (fig. 5-a) Ce fait confirme que le fer 59 incubé avec le plasma a été dans ces cas, et dans les conditions expérimentales décrites, entièrement lié à une beta-globuline (Fig 5-a).

Dans tous ces cas, le volume plasmatique et l'espace fer étaient analogues. Il n'y eu aucune fuite rapide du fer injecté. La courbe de disparition du 59 Fe était homogène, obéissant à une loi exponentielle de la cinquième à la 150ème minute, et l'extrapolation au temps 0 de cette courbe permet une bonne appréciation du volume plasmatique.

Dans 7 de ces cas, la localisation protidique in vivo de l'activité plasmatique a pu être appréciée par électrophorèse continue du plasma prélevé 5 et 30' après l'injection. La mesure de l'activité des tubes contenant les différentes fractions protidiques comparée à la localisation fournie par la coloration de la feuille d'électrophorèse et par le dosage des protéines (réaction du biuret dans chaque fraction) montre qie l'activité reste confinée aux tubes contenant la beta-globuline.

Ainsi, le fer 59 injecté sous forme de Fe lié à la beta-globuline reste lié à cette beta-globuline. La courbe de disparition est homogène et le 59 Fe ainsi lié permet une bonne appréciation du volume plasmatique, dans les conditions expérimentales et avec les techniques décrites.

Figure 5

LOCALISATION PROTEIQUE DU RADIO FER

Autoradiographies d'électrophorèses plates

Alb. β départ

5 ml plasma + 0.1 ml Fe59
soit 1 uc/ml
SUJET NORMAL Fig A

5 ml plasma + 0.1 ml Fe59
soit 0.1 uc/ml
CIRRHOSE ETHYLIQUE
Fig B

5 ml plasma + 0.1 ml Fe59
soit 0.1 uc/ml
HEMOCHROMATOSE
Fig C

5 ml plasma +0,05 ml Fe59
soit 0.65 uc/ml
Fig c'

Ces données constatées chez l'homme, à propos des explorations isotopiques menées à l'aide de solution de Cl_3 ^{59}Fe, vont à l'appui des résultats expérimentaux de Wallenius, Horst et Schaefer, Wuhrmann et Jasinski, Paoletti et Bothwell : le fer du plasma est lié à la beta globuline (70 - 32 - 192 bis).

2) Fer extra-beta-globulinique

Dans 10 cas, les autoradiographies et/ou les électrophorèses horizontales montraient in vitro des anomalies dans la migration du Fe 59 (cas 3 - 7 - 13 - 14 - 15 - 16 - 17 - 18 - 19 - 20).

Le Cl_3 ^{59}Fe avait été dans ces cas ajouté au plasma de sujet hypersidérémique et à sidérophiline saturée ou presque saturée. Les doses de 59 Fe ajouté par ml de plasma ne dépassaient pas un microgramme.

Les autoradiographies montrent : (fig.5 b et c)

- une localisation nette du maximum de l'activité au niveau d'une beta-globuline (1)
- l'existence de fer migrant avec les protéines mais situé en dehors de la fraction définie de la beta : ce fer, en dehors d'une légère activité homogène parfois présente au niveau de la ligne de départ revêt deux aspects principaux :

1) le plus souvent, on peut constater une activité importante entre la ligne de départ et la fraction béta, cette activité n'est pas toujours homogène et peut donner lieu à de petites granulations plus nettes, mais elle reste diffuse et il ne peut être affirmé que le pic de gamma-globuline corresponde à un pic d'activité (fig B.C) ; l'activité est donc

---

(1) le terme beta, employé dans la suite du texte signifie une beta-globuline.

post-beta, quoique parfois elle puisse dépasser légèrement la limite antérieure des beta.

2) Il arrive que l'on puisse percevoir une zone d'activité allant de la beta à la limite extrême des albumines. L'activité est là beaucoup plus faible que dans la zone post-beta, elle est homogène et il est parfois difficile de la localiser à une fraction protéique déterminée. Cependant, dans trois cas d'hémochromatose, elle borde de façon nette le contour des albumines. (Fig.5 C).

II- Nous avons cherché à préciser la nature du fer migrant avec les protéines et non lié à la beta par diverses épreuves.

Localisation électrophorétique du Fer 59 ajouté à un plasma normal surchargé en fer. (fig. 6)

Technique

Le fer utilisé pour la surcharge est une solution de protosulfate de fer et d'ammonium ou sel de Mohr (sel ferreux) non radioactif.

875 mg de sel de Mohr ont été dissous dans un ballon de de 250 ml. On complète à l'eau bidistillée, acidulée par 0,5 ml de HCl_6N. Cette solution contient 500mg de fer par ml.

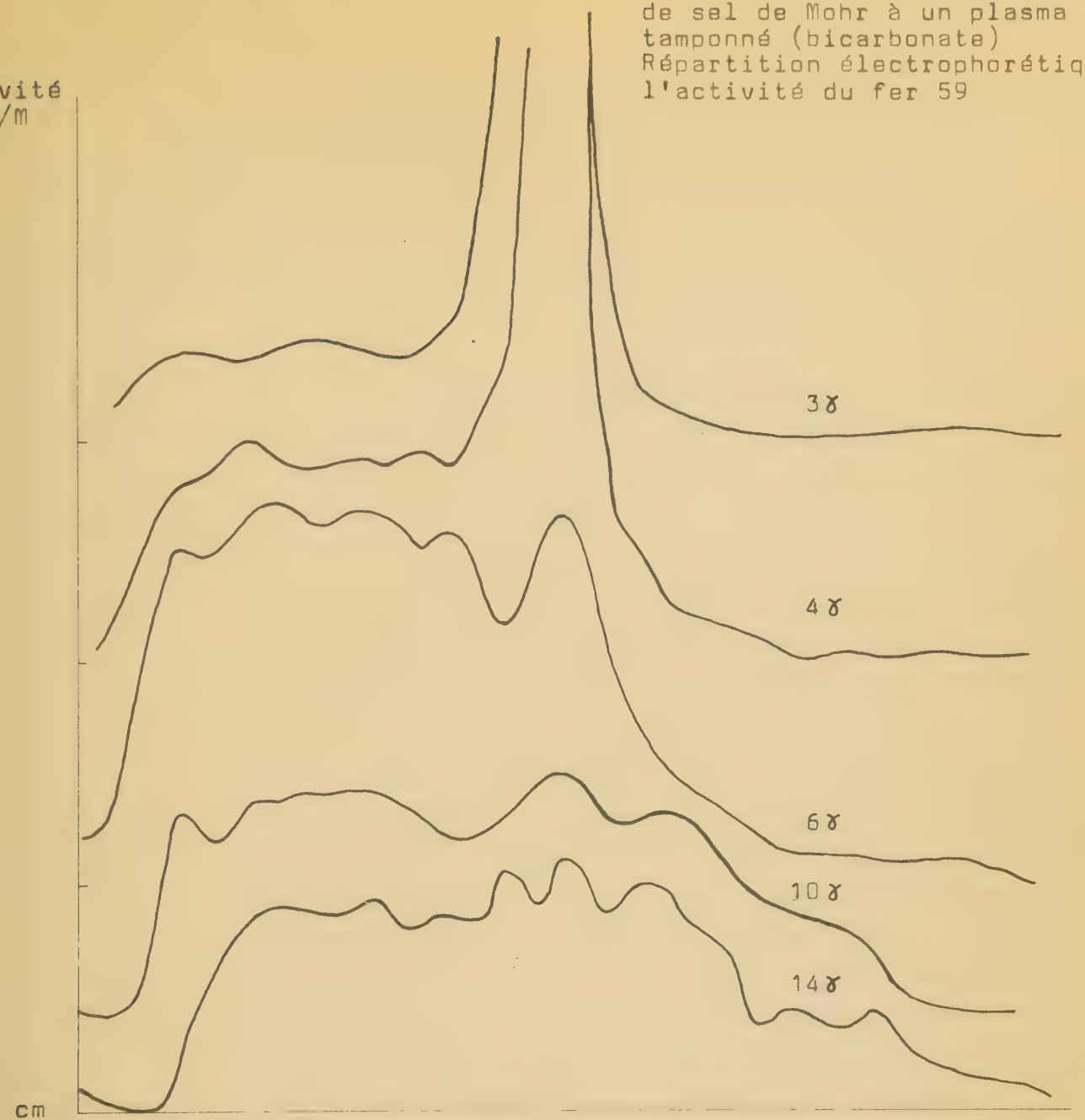
1 ml de cette solution est versé dans une fiole de 25 ml ; on complète par l'eau bidistillée de façon à obtenir une solution contenant 1 microg. de fer pour 50 ml

La quantité de fer ajoutée sous cette forme à 1 ml de plasma varie de 1 microgramme à 100 gamma en procédant de la façon suivante :

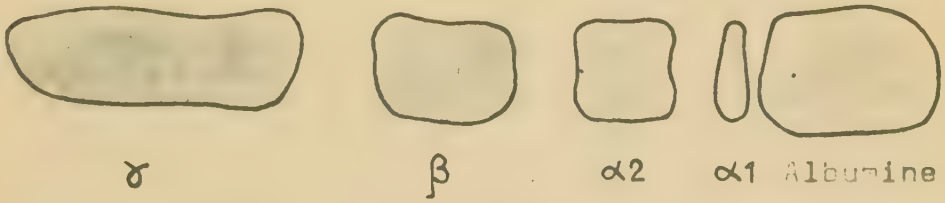
- adjonction de tampon bicarbonate sous paraffine
- adjonction du fer non isotopique au plasma
- incubation 1/4 d'heure à 37°
- adjonction de fer sous forme de $Cl_3\ ^{59}Fe$
- incubation 1/4 d'heure
- électrophorèse plate de 0,04 ml du plasma chargé en fer et radioactif en milieu véronal sodique, pH 8,6 tampon Michaelis

FIG. 6

Adjonction de doses croissantes de sel de Mohr à un plasma normal tamponné (bicarbonate)
Répartition électrophorétique de l'activité du fer 59



Migration électrophorétique en cm.



Les quantités de fer ajouté au plasma sont indiquées au niveau de chaque courbe.

L'activité extra-beta-globulinique est d'autant plus marquée que la quantité de fer ajoutée est plus forte, elle est post-beta-globulinique.

- mesure de l'activité au compteur à cristal creux, fraction découpée de 1/2 cm en 1/2 cm de la bande d'électrophorèse séchée non coloriée.

Lorsqu'on additionne 1 à 2 microg. de fer par ml, ce fer est entièrement lié à la beta, on ne note qu'une très légère augmentation de l'activité dans la zone pré-beta.

Une activité extra-beta-globulinique nette apparait pour une addition de 3 microg. de fer. Elle se situe surtout fans la région post-beta et dessine grossièrement un plateau, de la ligne de départ à la beta.

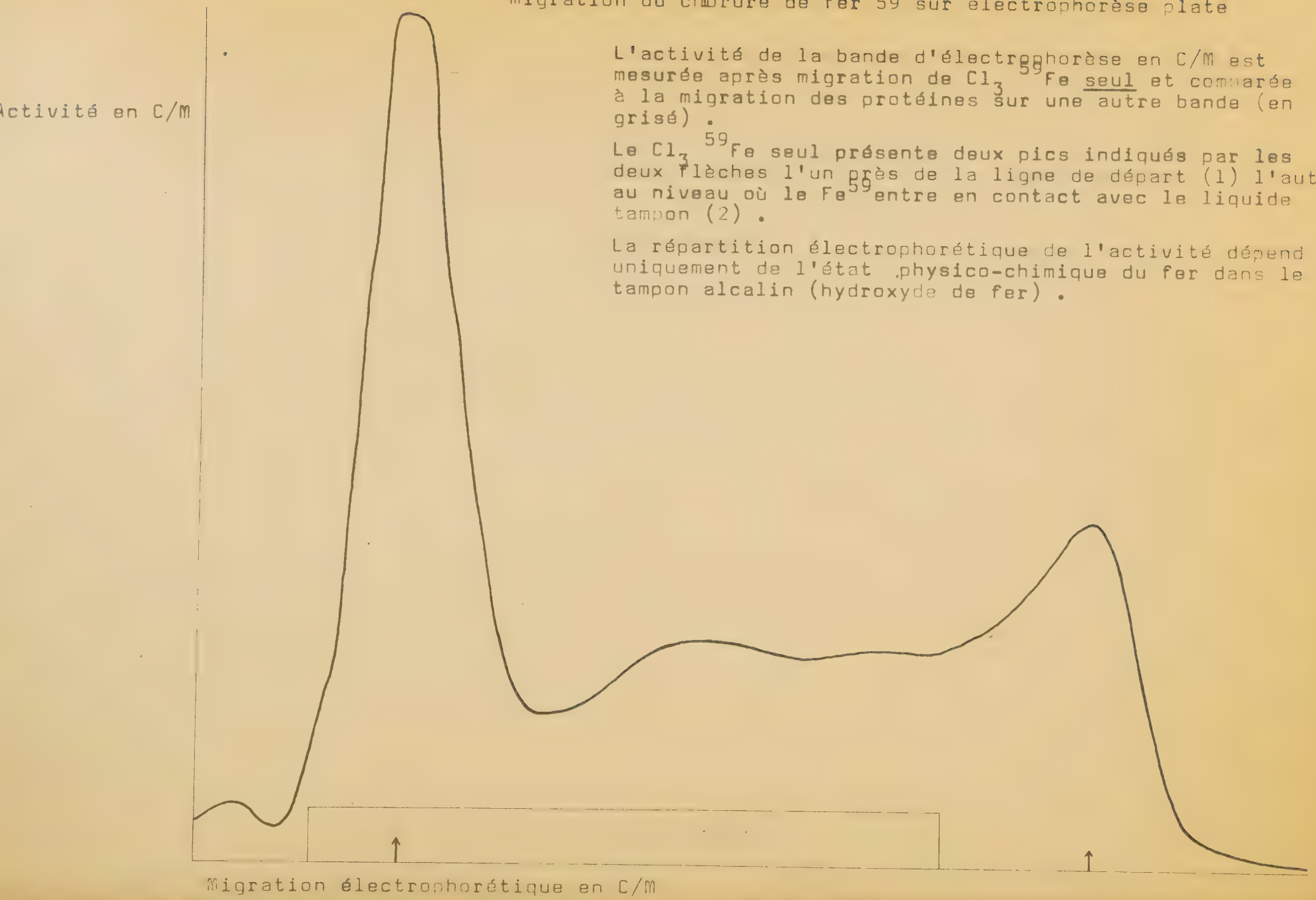
L'activité pré-beta est réduite ; il existe au niveau des albumines et peut-être des alpha 1, une zone d'activité minime (environ 1,5 % de l'activité totale) mais nettement distincte du reste de l'activité pré-beta, progressivement croissante jusqu'à la beta.

Lorsque des quantités croissantes de fer sont ajoutées, on note l'augmentation progressive del'activité dans la région post-beta ; pour une adjonction de 6 microg., il existe un plateau d'activité entre la ligne de départ et la beta, l'augmentation de l'activité dans la région pré-beta est plus réduite, mais devient très nette pour une adjonction de 10 à 14 microg., sans que l'on puisse mettre en évidence une localisation particulière du fer sur l'albumine ou l'alpha 1. L'ensemble de l'activité du 59 Fe se projette au niveau des protéines : le début après la ligne de départ est nettement tranché. La frontière de l'albumine est un peu moins marquée, du moins pour les charges de 10 à 14 microg. car on retrouve un peu d'activité sur 1 cm à 1 cm 1/2 en avant de la frontière de l'albumine (préalbumine ? hydroxyde ?).

III- Epreuve témoin (Fig. 7)

Lorsqu'il est pratiqué une électrophorèse témoin de

Migration du chlorure de fer 59 sur électrophorèse plate



L'activité de la bande d'électrophorèse en C/M est mesurée après migration de $Cl_3{}^{59}Fe$ seul et comparée à la migration des protéines sur une autre bande (en grisé) .

Le $Cl_3{}^{59}Fe$ seul présente deux pics indiqués par les deux flèches l'un près de la ligne de départ (1) l'autre au niveau où le Fe^{59} entre en contact avec le liquide tampon (2) .

La répartition électrophorétique de l'activité dépend uniquement de l'état physico-chimique du fer dans le tampon alcalin (hydroxyde de fer) .

0,04 ml d'une solution contenant du Cl_3 ^{59}Fe dans du sérum physiologique sans qu'aucune protéine ne soit susceptible d'être mêlée à la solution, on peut constater que la forme chimique sous laquelle est le fer 59, lui permet de migrer de la ligne de départ au pôle positif. L'activité est maximum dans les 4à 6 premiers cm suivant la ligne de départ. Il existe ensuite une activité diffuse de la feuille d'électrophorèse, jusqu'au niveau où elle entre en contact avec le tampon alcalin.

IV- Epreuve de surcharge massive (Fig.8)

Lorsqu'on ajoute 50 à 100 microg. de fer sous forme de sel de Mohr et de Cl_3 Fe, à 1 ml de plasma (1) et que la migration est étudiée sans incubation préalable, on constate également la présence d'un pic d'activité entre 2 et 6 cm après la ligne de départ. Ce pic a donc la même distance de migration que le pic obtenu avec le Cl_3 Fe et le sel de Mohr mis à migrer sans protéine ; il est probable, sinon certain, que le 59 Fe se trouve dans les 2 cas sous une forme chimique ananlogue, non liée aux protéines (2).

---

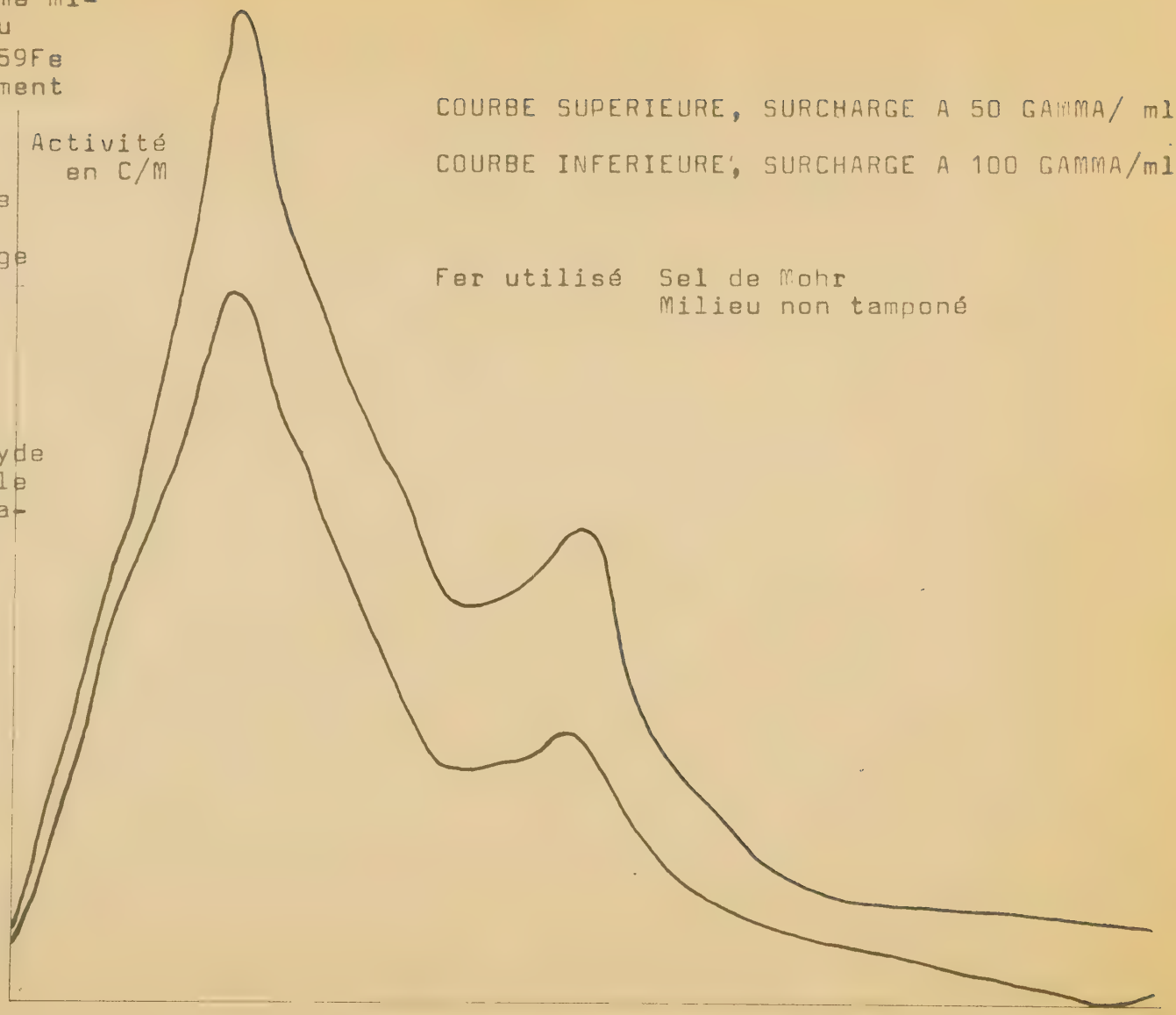
(1) Expérience faite sans tampon bicarbonate

(2) Dans la courbe présentée,il existe d'autre part un petit pic au niveau de la beta. L'explication de ce fait est simple : la surcharge par des sels de Mohr faite sans bicarbonate provoque une baisse de pH, la sidérophiline libère son fer qui va se mêler au fer isotopique ajouté, lorsque le pH est remonté à 8,6 ; lors de la migration électrophorétique, la sidérophiline fixe tout à la fois du fer non isotopique, mais aussi du fer 59. Ce fer n'est plus dissociable du fait de la stabilité du complexe fer-sidérophiline à pH alcalin.

Le 1º pic d'activité obtenu après surcharge massive du plasma en fer a la même migration que le pic obtenu après adjonction de Cl_3 ^{59}Fe seul, et répond probablement à l'hydroxyde de fer.

Le 2º pic d'activité témoigne de l'échange entre fer plasmatique et fer radioactif lors du mélange sel de Mohr-plasma à pH acide, mélange qui a précédé la migration électrophorétique à pH alcalin.

La migration de l'hydroxyde de fer est dans l'ensemble limitée à la zone de migration des protéines plasmatiques.



COURBE SUPERIEURE, SURCHARGE A 50 GAMMA/ ml

COURBE INFERIEURE, SURCHARGE A 100 GAMMA/ml

Fer utilisé Sel de Mohr
Milieu non tamponé

La présence du milieu plasmatique apporte cependant quelques modifications à la migration de 59 Fe. L'activité est en effet localisée presqu'exclusivement au niveau de la zone de migration protéinique.

Ainsi, la migration comparée du fer 59 en solution saline et du fer 59 ajouté à de fortes doses au plasma, met en évidence l'existence d'un fer ayant la même vitesse de migration électrophorétique se projetant dans la zone post-beta.

La forme chimique de ce fer est sans doute celle que l'on peut obtenir en mettant un sel ionisable en contact avec un tampon alcalin, et répond probablement à l'hydroxyde de fer.

Ce fer a une migration post-beta-globulinique ; et l'activité post-beta-globulinique constatée dans les expériences de surcharge utilisant de plus faibles quantités de fer a pu être attribuée à une liaison globulinique L'existence d'une forme chimique de fer non lié aux protéines et migrant dans la même zone doit nuancer cette interprétation.

V- Capacité de liaison de la sidérophiline vis à vis de ces différentes fractions électrophorétiques de 59 Fe.

Ce problème a été étudié chez deux sujets dont la sidérophiline était proche de la saturation.

A 1 ml de plasma de ces sujets, il a été ajouté 0,01 ml de Cl ^{59}Fe ; l'autoradiogramme donne des résultats analogues à ceux de la surcharge par sel de Möhr (Fig. 9 et 10).

A chacun de ces plasmas, il a été ajouté 1 ml de plasma normal, frais, à sidérophiline non saturée.

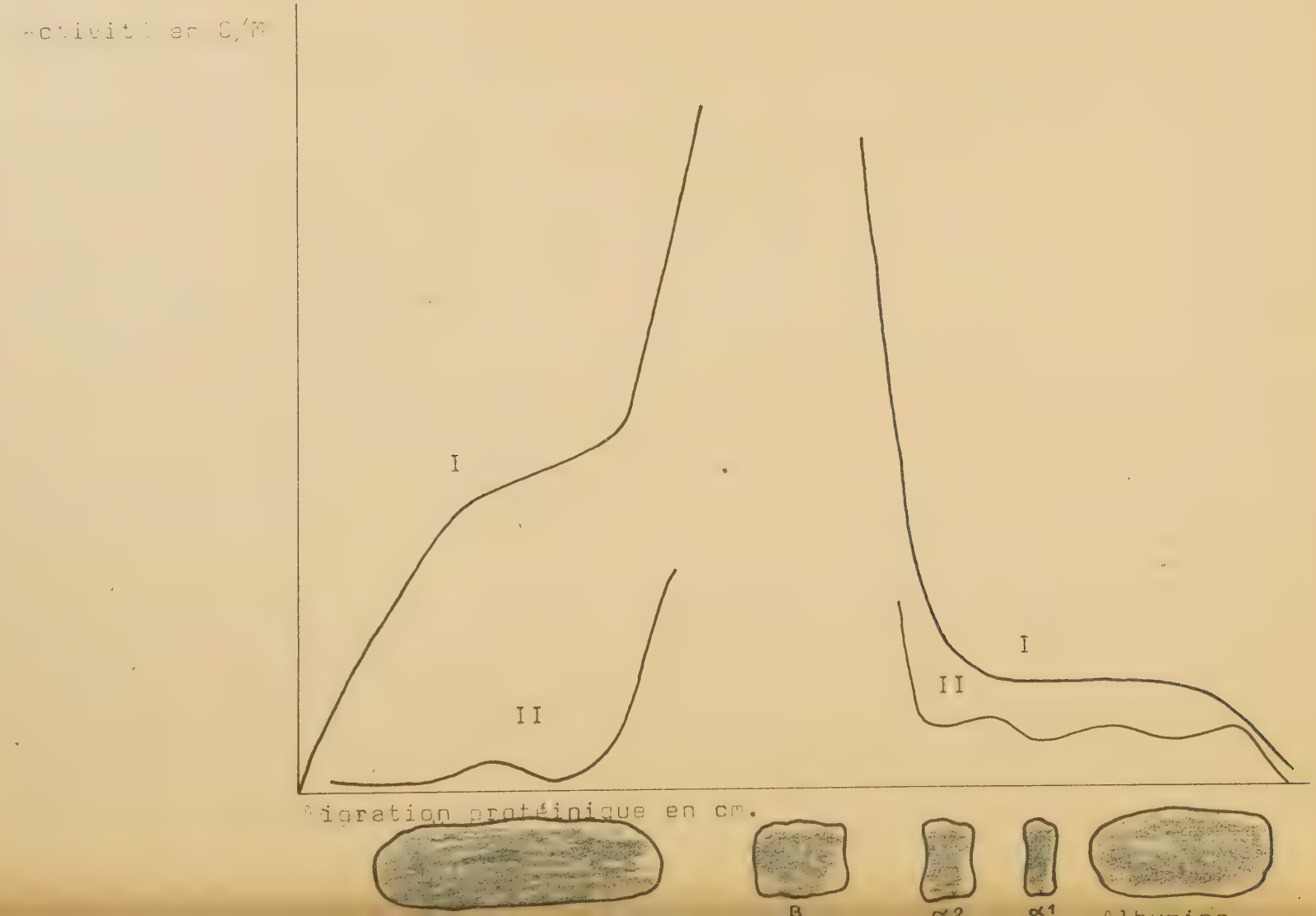
L'étude comparative de la migration du 59Fe sur les 4 électrophorèses faites conjointement, montre que l'ad-

CHAP....

L'adjonction (II) de plasma normal au plasma I surchargé en fer fait disparaître l'activité post-beta-globulinique ; la sidérophiline non saturée du **plasma** normal a pris en charge l'hydroxyde **de** fer noté en I.

COURBE I Incubation in vitro de 2 gamma de C13Fe59 par ml

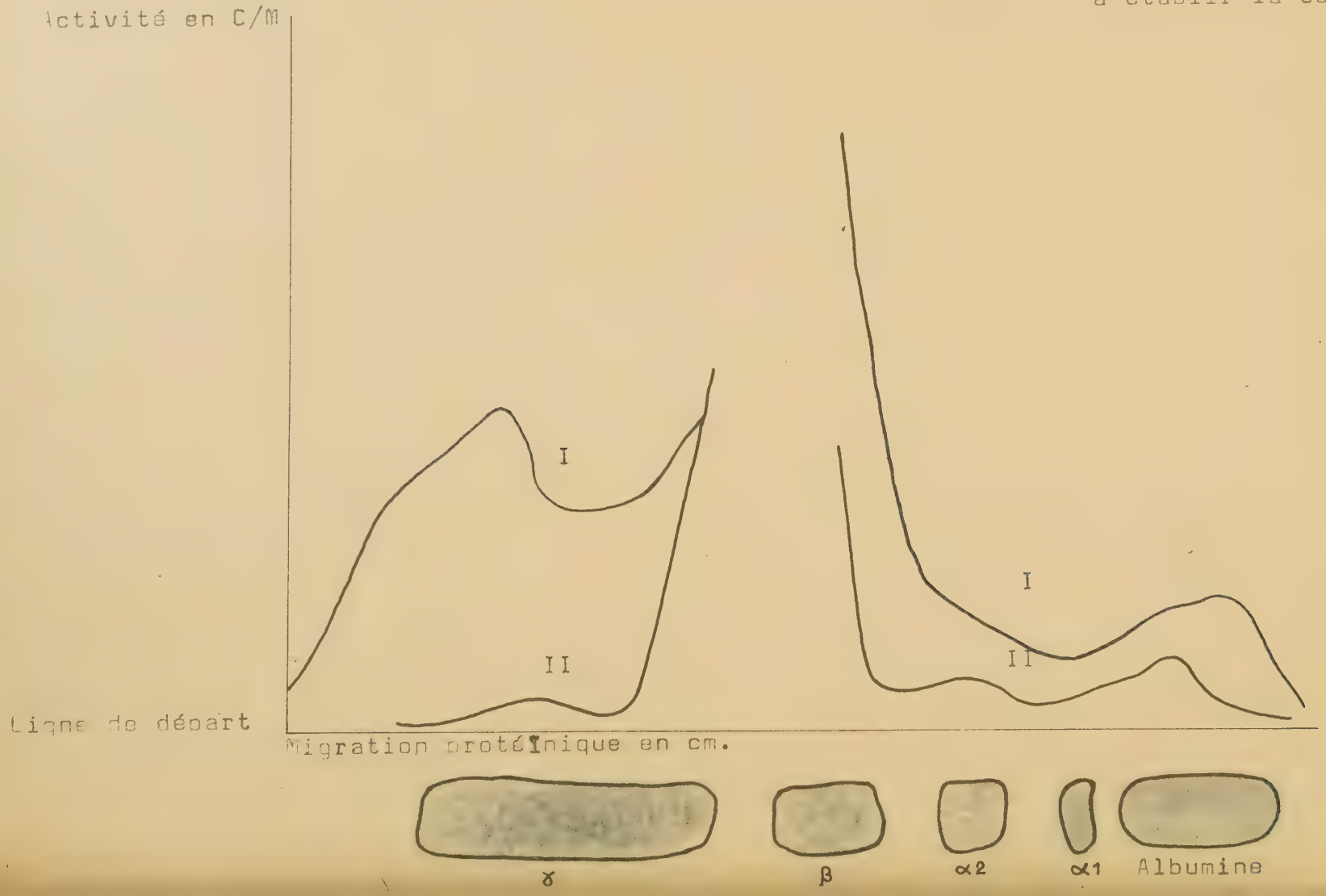
COURBE II Mélange à partie égale du serum précédent avec un serum normal



L'adjonction (II) de plasma normal au plasma surchargé en fer (I) fait disparaître l'activité post bétaglobulinique. Il persiste une activité pré bétaglobulinique.

Courbe I -incubation in vitro de 0,5 gamma de $Cl^3\ ^{59}Fe$/ml de plasma hypersidérémique.

Courbe II -Mélange a partie égale de plasma normal et du plasma ayant servi à établir la courbe I



jonction de plasma normal, fait disparaitre à peu près complètement le fer 59 qui se projetait en arrière des beta-globulines, ce fer étant retrouvé sur la fraction beta.

Il faut noter la persistance d'une activité en avant de la beta-globuline et dans un cas, la persistance d'un pic petit mais net du niveau de l'albumine et peut-être des alpha 1.

Ainsi, la beta-globuline du plasma normal, non saturé, a pris en charge le fer post-beta-globulinique. Le transfert a été rapide, le plasma normal et le plasma chargé en fer étant resté en contact 5' à la température ambiante avant la migration électrophorétique.

VI- Adjonction d'albumine a des plasmas surchargés en fer

Dans un premier temps, à 1 ml de sérum normal, il a été ajouté 0,01 de fer (moins de 1 microg). L'image autoradiographique montre le schéma habituel des plasmas surchargés en fer.

L'adjonction à ce sérum de 1 ml d'albumine (soit 172 microgrammes d'albumine) montre la disparition presque complète du fer qui migre en arrière de la sidérophiline et l'accentuation de l'activité au niveau de la zone pré-beta-globuline.

L'activité est plus nette au niveau de l'albumine.

La migration du fer se poursuit en avant de l'albumine jusqu'au contact avec le milieu tampon où il se comporte comme la fraction supposée être de l'hydroxyde de fer.

Nous signalons cette expérience à titre informatif: en effet, l'albumine purifiée fournie contenait une petite quantité de beta-globuline ; d'autre part, elle avait

un pH acide (aux environs de 5,5 - 6) et l'expérience a été faite sans tampon.

L'expérience a été reprise avec un albumine en poudre en milieu tamponné à pH 7. L'autoradiographie (fig) montre là encore le transfert de la fraction post-beta à la fraction pré-beta-globuline sous l'influence de l'adjonction d'albumine. La migration du fer en avant de l'albumine n'est pas notée ici. Cependant, là encore, il existe des traces de sidérophiline dans l'albumine ajoutée.

Nous ne pouvons que constater les variations de migration du 59Fe qu'entrainent les variations de concentration de fractions protéiques. Dans la première expérience il est net que l'adjonction d'albumine (et les modifications associées du pH) ont accru la mobilité électrophorétique de la fraction de Fer post-beta non lié aux protéines. La deuxième expérience permet de mettre en évidence la fixationd'une partie de ce fer post-beta-globuline sur l'albumine pour un pH aux environs de 7.

VII- Devenir des fractions extra-sidérophiliniques in vivo après injection du plasma ainsi marqué.

Les électrophorèses continues ont été pratiquées in vivo après injevtion du plasma contenant le fer isotopique sur la beta-globuline, sur l'albumine et sous forme supposée d'hydroxyde.

L'électrophorèse continue pratiquée in vivo 30' après injection montre dans les 4 cas la disparition du fer non lié à la sidérophiline. Il ne periste qu'un seul pic d'activité se projetant au niveau des beta-globulines. Le fer lié à l'albumine et le fer non lié aux protéines n'est pas retrouvé en proportion mensurable avec la technique utilisée.(fig. 11 -c).

Légende de la Figure 11

Localisation du fer radioactif lié au plasma après fractionnement protidique par l'électrophorèse continue.

Courbe I

Fractionnement d'un plasma d'hémochromatose après incubation in vitro au Cl 3 59Fe et avant injection.

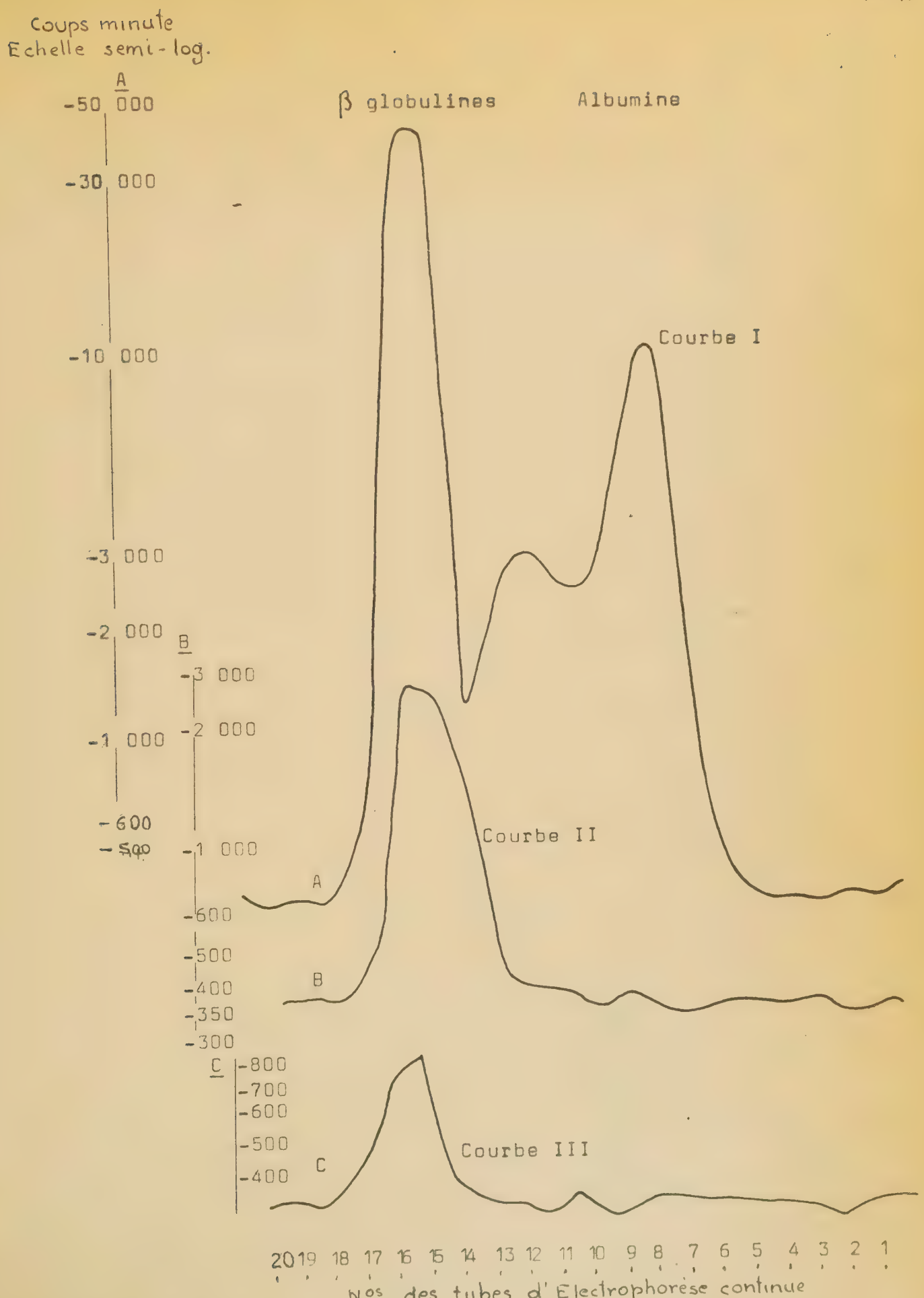
Il existe deux pics principaux d'activité au niveau des Beta-globulines (pic maximum)et au niveau de l'albumine alpha-1.

Courbe II

Fractionnement du plasma d'hémochromatose récueilli 5' après injection du plasma I.

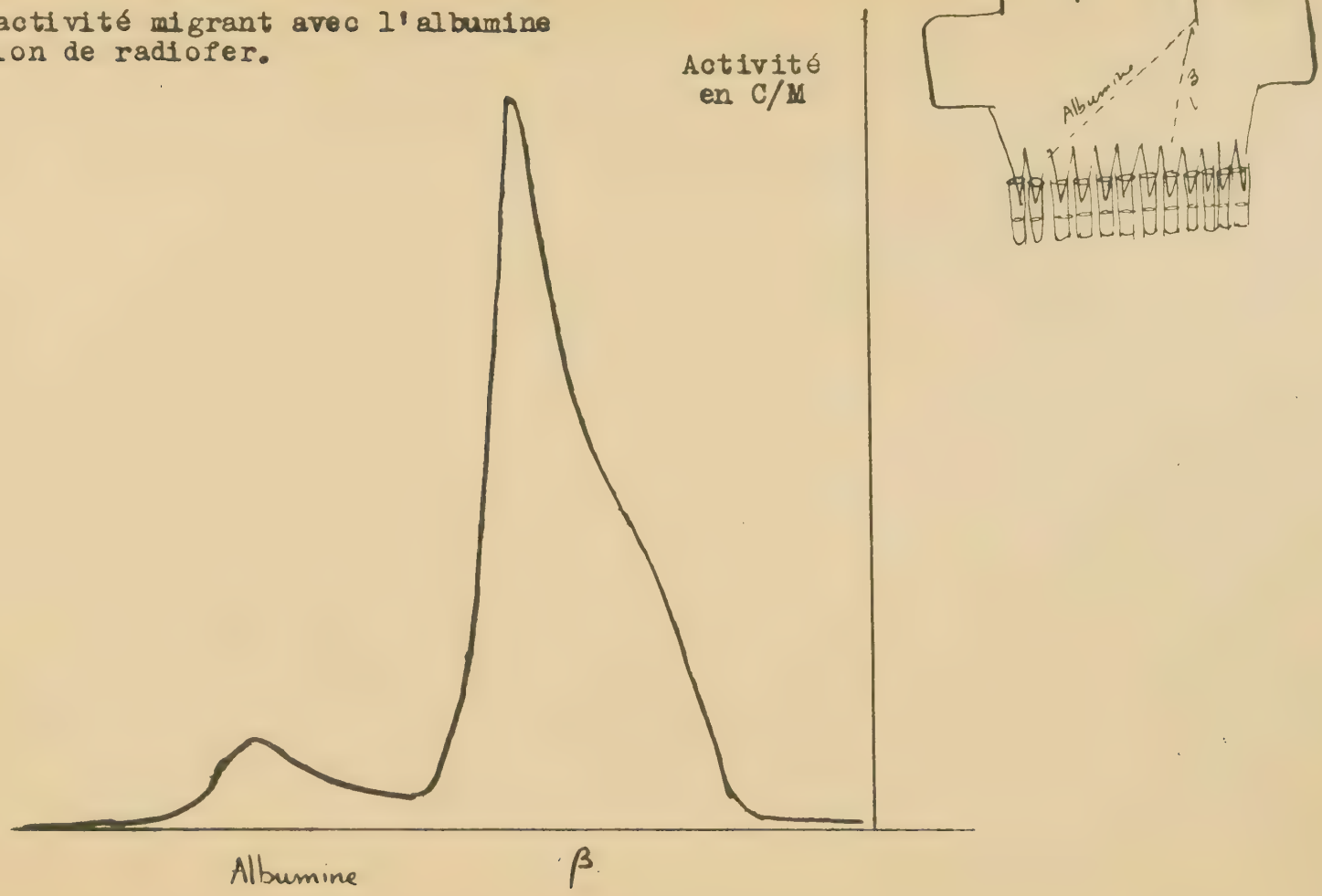
Disparition de tout le fer qui migrait avec l'albumine.

De même dans la courbe III (plasma prélevé 30' après injection).


Coups minute
Echelle semi-log.
A
-50 000
-30 000
-10 000
-3 000
-2 000
-1 000
-600
-500
B
-3 000
-2 000
-1 000
-600
-500
-400
-350
-300
C
-800
-700
-600
-500
-400
β globulines
Albumine
Courbe I
Courbe II
Courbe III
A
B
C
20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1
Nos des tubes d'Electrophorèse continue

Répartition de l'activité sur les fractions protéiques recueillies par électrophorèse continue 5 minutes après injection de Cl3 59 Fe lié au plasma

Persistance de l'activité migrant avec l'albumine 5' après l'injection de radiofer.



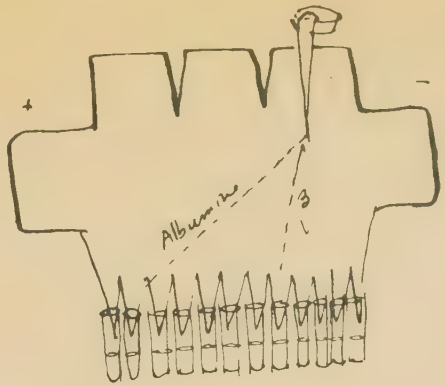
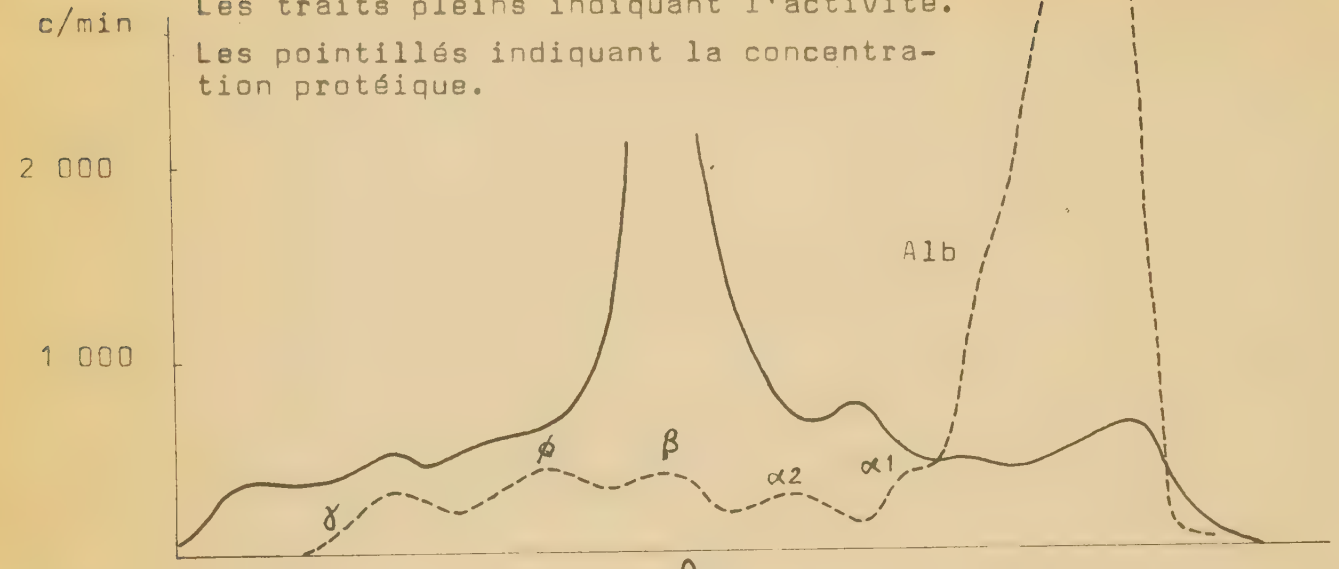
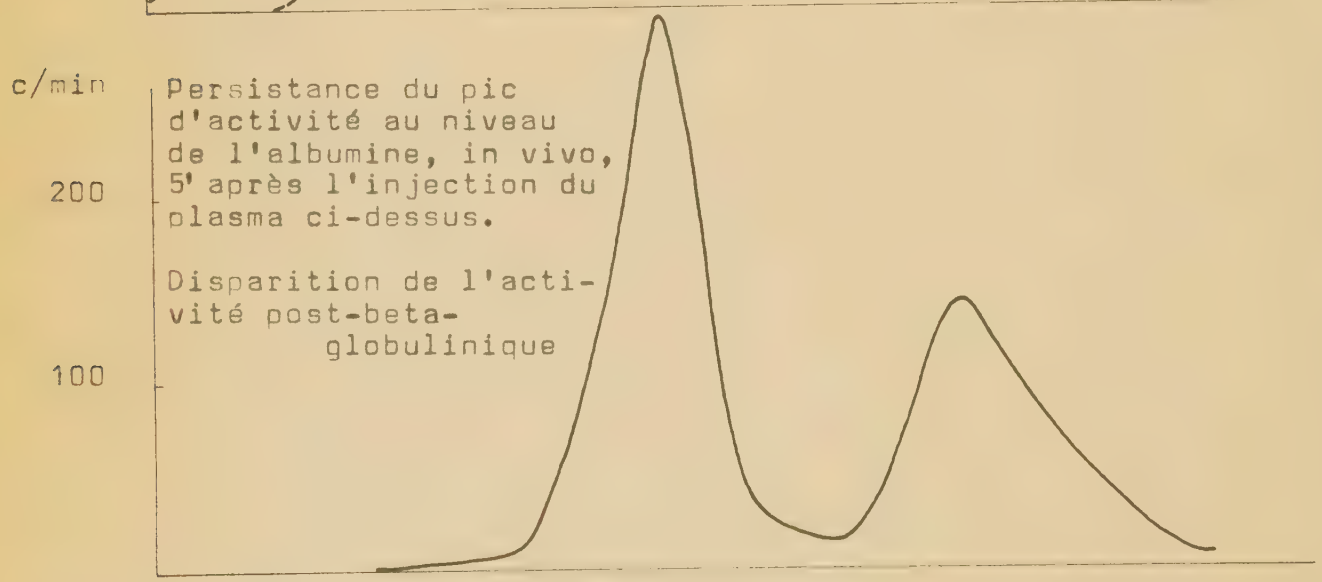


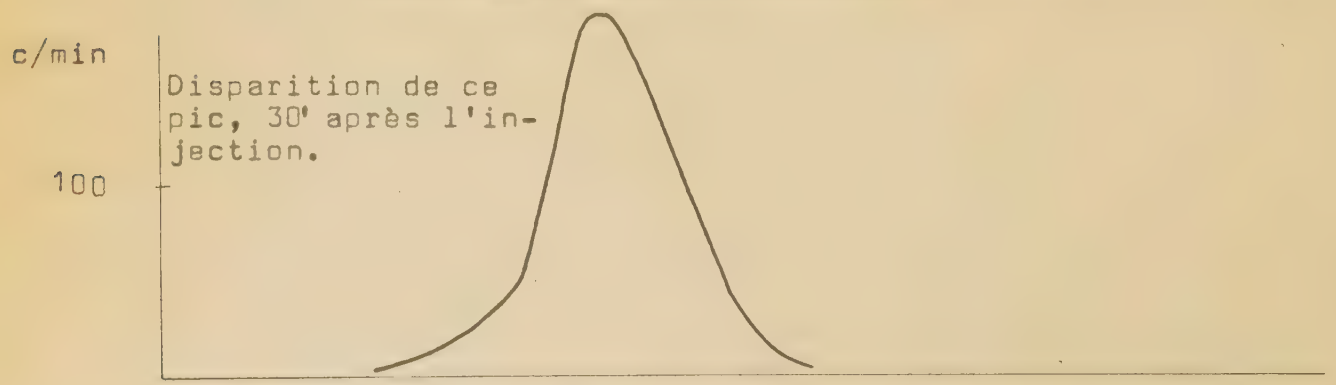
Fig. 11 bis

Localisation protéique du fer 59
avant l'injection.
Plasma d'hémochromatose autologue.

Les traits pleins indiquant l'activité.
Les pointillés indiquant la concentration protéique.







Migration protéique en cm.

Electrophorèses plates, comptage de l'activité de ½ cm en ½ cm.

Dans 3 cas, l'électrophorèse continue du plasma prélevé à la 5ème minute montre une image analogue, uniquement beta-globulinique.

Dans un cas, l'électrophorèse continue du plasma prélevé à la 5ème minute montre la persistance d'un pic d'activité net, se projetant en avant de la sidérophiline, distinct d'elle et un peu en arrière de l'albumine (fig.11-b

Ce fait a été confirmé par mensuration de l'activité au miveau de 5 électrophorèses plates, représentant la migration de 0,3 ml du même sérum. Il existe, distinct de la sidérophiline, un pic d'activité faible mais net, se projetant au niveau de l'albumine et des alpha-1 globulines.

Le fer à disposition post-beta-globulinique n'a pas été retrouvé in vivo.

Le pic d'activité beta-globulinique représente 74 % de l'activité injectée dans le cas de Pou., 61 % dans le cas de Be., 86 % dans le cas d'And.

Les chiffres d'activité résiduelle, respectivement 26 - 39 et 14 % correspondant bien au taux de l'activité disparue rapidement du plasma, tels qu'ils peuvent être appréciés à partir du rapport

$$1 - \frac{\text{volume plasmatique}}{\text{espace fer}}$$

Cependant, dans les cas d'Ac. et de PI., les anomalies électrophorétiques ne s'accompagnent pas d'une disparition rapide du fer du plasma. Il est probable que le fer non fixé sur la beta-globuline in vitro a été repris par la sidérophiline in vivo, Ceci est confirmé par le fait que la sidérophiline non saturée d'un plasma normal peut prendre en charge le fer non lié à la sidérophiline contenu dans un plasma à sidérophiline saturée.

Discussion

La possibilité pour une protéine de se lier à des

métaux et en particulier au fer est bien connue. Mais parmi ces combinaisons, il est possibled'en distinguer deux types opposés (70) :

1°) La combinaison stoechiométrique définie entre la sidérophiline et le fer, complexe spécifique
2°) les liaisons non spécifiques contractées par de nombreux groupes carboxyles, aminés, imidazoles,des protéines, le nombre des atomes de métal fixés croissant avec la concentration de l'ion métallique.

Chez le sujet normal, il est acquis que le fer plasmatique se trouve uniquement sous forme de fer lié à la sidérophiline (70).

Plusieurs auteurs ont fait état d'une liaison fer-albumine (Vahlquist 1941 - Yoshikawa 1942 - Thedering Jr 1950). Pour Prinzie (1951), le fer lié à la fraction V (contenant l'albumine) est très labile et dialyse facilement. Belcher en 1954, surchargeant les plasmas en fer, note qu'avec le Cl_3Fe, une quantité mensurable de l'activité est associée à l'albumine plasmatique, fait non retrouvé avec le citrate (11).

Dans une publication ultérieure avec Itzhaki, il ne retrouve pas de liaison significative du fer et de l'albumine du plasma du rat, après surcharge en fer (134).

Cependant, Jandl (1959) signale que lorsque le fer est ajouté en excès de la capacité de saturation de la sidérophiline, à pH alcalin, il est largement lié à une protéine migrant entre alpha-1 et alpha-2 globuline. Une quantité plus importante de fer migre avec l'albumine. Il n'y a pas de différence d'aspect entre le plasma normal et celui des malades atteints d'hémochromatose (135) (p.168).

Il est possible que la liaison fer albumine alpha-1 ne représente pas une lésion spécifique ; nous ne l'avons pas retrouvée sur autoradiographie d'électrophorèse en

gel d'amidon dans un cas d'hémochromatose alors qu'elle était nette à l'autoradiographie d'électrophorèse sur papier. Cette liaison est obtenue après adjonction de fer marqué sous forme de Cl_3Fe^{59} au plasma de sujet à sidérophiline saturée et dans les conditions techniques décrites. C'est le seul type de liaison extra-sidérophilinique du fer que nous ayons pu mettre en évidence in vivo cinq minutes après injection du plasma d'un malade à sidérophiline saturée par deux techniques différentes : électrophorèse continue et électrophorèse plate.

Le problème posé est de savoir si chez des sujets à sidérophiline saturée, l'absorption de fer en excès ne peut pas entrainer transitoirement et au niveau de la veine porte, une liaison du fersur des protéines plasmatiques autres que la sidérophiline, en particulier l'albumine alpha-1.

En conclusion de ce chapitre, avec les techniques utilisées, l'adjonction de Fe à un plasma contenant une sidérophiline saturée en fer, fait apparaitre dans ce plasma trois formes biochimiques de fer :

- le fer lié à une beta-globuline, forme la plus importante quantitativement,
- le fer non lié aux protéines et qui est probablement de l'hydroxyde de fer,
- le fer lié à l'albumine et peut-être à l'alpha-1 globuline. Cette fraction, faible dans les expériences de surcharge in vitro est plus nette après addition de Cl_3Fe dans certains cas d'hémochromatose que nous avons explorés.

C'est la seule fraction de fer non sidérophilinique que nous ayons pu mettre en évidence in vivo 5' après injection de fer lié au plasma d'un sujet hémochromatosique.

Il est possible que la fuite rapide initiale du fer

constatée dans le cas des hémochromatoses que nous avons explorées soit en rapport avec la disparition de ce fer non lié in vitro à la sidérophiline.

Cette fuite est inconstante car il semble que le fer extra-sidérophilinique puisse se lier in vivo à la sidérophiline.

A l'aide de nos cas et des cas relevés dans la littérature, nous montrerons dans un chapitre ultérieur que ces deux fractions de fer radioactif rencontrées in vivo n'ont pas la même signification vis à vis de l'incorporation globulaire, c'est à dire de l'érythropoièse.

- C -

RESULTATS DE L'ETUDE FERRODYNAMIQUE DANS L'HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE.
(Tableaux XV et XVI)

Nous verrons successivement :

1°) le renouvellement et la période de disparition du fer plasmatique dans l'hémochromatose,

2°) la destinee du fer radioactif disparaissant du plasma, tel que permettent d'en juger :

I- l'incorporation globulaire

II- les mesures externes

Les résultats seront discutés à chacune de ces étapes de l'étude ferrodynamique.

-:-

1°) RENOUVELLEMENT DU FER PLASMATIQUE ET PERIODE DE DISPARITION (ou T 1/2) AU COURS DE L'HEMOCHROMATOSE.

Le renouvellement du fer plasmatique (r) ou "turn over" selon la terminologie anglo-saxonne, est défini par la quantité de fer disparaissant du plasma en 24 heures.

Le terme de renouvellement est employé, car il est admis que la quantité de fer disparaissant du plasma est remplacée par une quantité équivalente de fer entrant dans le compartiment plasmatique.

Cette notion, découverte depuis l'utilisation des isotopes radioactifs, est valable pour l'ensemble des constituants plasmatiques.

La période de disparition ou T est le temps nécessaire à la disparition de la moitié de la radioactivité plasmatique, cette disparition obéissant à la loi exponentielle.

Le renouvellement r du fer plasmatique et la période T sont liés par la formule :

$$r = \frac{0,693}{T} \times Fep \times t$$

Cette formule donne la quantité de fer renouvelée :

- pour la totalité du plasma si Fep représente la quantité totale de fer plasmatique circulant, soit De plasmatique x volume plasmatique
- pour 100 ml de sang total, si Fep représente la quantité de fer plasmatique présente dans 100 ml de sang total.

La quantité de fer renouvelée dans le plasma est d'habitude appréciée par 24 heures et l'on pose t = 24h. Ceci suppose que la loi de disparition du fer du plasma durant ces 24 h est la même que celle observée durant le temps de la mesure. Nous avons sacrifié à l'usage afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux des autres auteurs.

RENOUVELLEMENT DU FER PLASMATIQUE CHEZ LES SUJETS NORMAUX

Auteurs	Nomb. de cas	Fer sérique en µg%	T 1/2 en min.	Renouvellement du fer plasmatique. par 24 heures en mg	Renouvellement du fer plasmatique. par 24 heures en % de sang total	Incorporation globulaire de l'activité injectée en % 10° jour.
Finch 1949	9					68 à 83
Huff 1950			90 70-140			
Wasserman 1952	8		90			
Bothwell 1955	13		96 60-144	30 (22-40)		90 (82-100)
Finch 1955			100	39 27,5-42,7		72 (52-100)
Giblett & Finch 1956	10	124,5	101	37,5 27,5-42,7		77 (52-100)
Loeffler 1956		60-120			0,4	80-95
Bothwell 1957	14		93 42-156		0,61 (0,38-0,77)	
Pollycove 1961	13	132 74-200	110 63-139	32,5 19,2-42,7		82-100

Tableau XIV

Nous étudierons successivement :

- les chiffres de renouvellement dufer plasmatique et du T 1/2 constatés :
  - chez les sujets normaux
  - au cours de l'hémochromatose
- l'influence des saignées sur le renouvellement et le T 1/2 des sujets atteints d'hémochromatose
- les causes d'erreur
- l'interprétation des résultats

I.- SUJETS NORMAUX

Les chiffres obtenus chez 58 sujets normaux par différents auteurs (Bothwell - Finch - Giblett - Pollycove - Wasserman) donnent une période de disparition moyenne de près de 100 ' avec des variations allant de 42 à 156' (Bothwell).

Chez 36 sujets normaux, le renouvellement est en moyenne de 35,7 mg/jour (entre 19,25 - Pollycove - et 42,7 mg - Giblett) et pour 14 cas, le renouvellement calculé pour 100 ml de sang est de 0,61 mg en moyenne (de 0,38 à 0,77).(Tableau XIV).

II.- RENOUVELLEMENT DU FER PLASMATIQUE & PERIODE DE DISPARITION CHEZ L'HEMOCHROMATOSIQUE.

Nous avons étudié 11 cas d'hémochromatoses, Dans 9 cas, les résultats sont homogènes. Nous exposerons à part les deux autres cas, car l'un était en cours de saignée, l'autre présentait un tableau clinique et biologique particulier . (Tableau XV).

La période de disparition du fer du plasma est allongée. Sur 9 cas, elle est de 131' en moyenne (entre 98 et 216').

La période de disparition moyenne, mesurée par Finch, Bothwell et Pollycove dans 24 cas d'hémochromatose, est

ETUDES FERRODYNAMIQUES DANS 11 CAS D'HEMOCHROMATOSE

Cas	Age	Particularités cliniques	N	Fer sérique en g%	Radiofer non lié à la sidérophiline plasmatique % de l'activité injectée	T 1/2 en min.	Renouvellement du fer plasmatique		Incorporation au 10è. jour	
							en mg/24h	en mg% sang total/24h	en % de RI	en % de Ao
Ac.	25		4,1	226	0	110	54	1,2	58	58
Ga.	30	Atteinte cellulaire hépatique	3,5	320	0	130	86	1,6	70	70
Be.	43		4,5	195	30	120	50	1	37	55
Ma.	44	Cardiopathie clinique	4,1	260	0	135	65	1,2	50	50
Pou.	58	Cardiopathie clinique	3,9	220	27	98	78	1,5	58	80
Pi.	33		4,3	180	14	108	40	1	67	78
Ju.	63	Atteinte cellulaire hépatique qq saignées un an avant.		246	46	216	29	0,7	60	115
An.	55	30l. de saignée 6 ans avant.	4,3	190	14	144	45	0,8	90	105
Fa.	60	Cardiopathie clinique. Atteinte cellul. hépatique Splénectomie ancienne.	3,5	225	14	120	67	1,2	40	46
De.	52	Saignée (10 l.)	4,5	140	50	66	75,6	1,4	60	120
Cha.	51	Coma diabètique un mois avant	3,6	150	0	48	77	1,9	100	100

Tableau XV

ETUDE FERRODYNAMIQUE DANS L'HEMOCHROMATOSE

- DONNEES DE LA LITTERATURE -

Auteurs	N	Quantité de fer injecté en µg	Fer sérique en µg%	T 1/2 en min	Renouvellement du fer plasmatique par 24 heures en mg	Renouvellement du fer plasmatique par 24 heures en mg/100 cc de sang total	Incorporation globulaire en % de Ri 10° jour	Incorporation globulaire en % de Ri 15° jour
Finch 1959	3	100 à 500					8à 20%	8à 22
Bothwell 1955	6	30 à 300		102 (72-120)	43 (36-56)		39 (20-54)	
après saignées	6	30 à 300		47	85		54	
Finch 1955	8	?-lié à un plasma normal		160 (110-244)	46 (34-54)		50 (28-86)	
Giblett 1956		4			50		60	
Bothwell 1957	4		216	138 (123-144)		1,02 (0,89-1,15)		
Beutler 1958	1	Saccharate de fer	240				40 (30-58 x)	
Pollycove 1961	5		217 (149-265)	132 (105-148)	51,9 (39,8-68,9x)		(30-75)	(40-72)

N : Nombre de cas
x : après saignée de 12 litres.

Tableau XVI

de 134' avec des variations allant de 72'(Bothwell) à 265' (Pollycove) - tableau XVI.

Le renouvellement du fer plasmatique est modérément augmenté : dans nos 9 cas, il s'élève en moyenne à 1,13mg/24h (0,7 - 1,6) pour 100 ml de sang total soit 57 mg/24h pour l'ensemble du sang circulant (29 - 86 mg). Les chiffres de renouvellement les plus élevés 86, 78 et 67 mg sont notés chez les trois sujets porteurs d'une légère anémie associée à une atteinte cellulaire hépatique nette. La moyenne du renouvellement dans les 6 autres cas est de 1 mg - 24 h/100 ml, soit 47 mg/24h. Des chiffres analogues sont notés par les autres auteurs : 1,02 en moyenne pour 100 ml de sang total dans les 4 cas de Bothwell (0,89-1,15). Le renouvellement mesuré en mg par 24h est dans 20 cas (Bothwell - Finch - Pollycove) de 47 mg avec des variations allant de 34 mg (Finch) à 68,9 mg (Pollycove).

Dans l'ensemble, le renouvellement du fer plasmatique au cours de l'hémochromatose est accru de 30 à 100 % par rapport à celui des sujets normaux.

III.- EFFET DES SAIGNEES

Lorsque l'hémochromatose est traitée par saignées, le schéma ferrodynamique est modifié. On constate un raccourcissement de la période de disparition et un accroissement important du renouvellement plasmatique.

Dans le cas de De., après soustraction de 10 l de sang, le T 1/2 est de 66' et le renouvellement accru à 75,6 mg/24h.

Dans les 6 cas de Bothwell, après une soustraction de sang de 5 à 13 l, le T 1/2 diminue à 4_' en moyenne, alors qu'avant saignée, il était à 102' ; le renouvellementest de double (87 mg) de celui de l'hémochromatosique non saigné.

Un tel aspect ferrodynamique est retrouvé dans le cas de Mme Chap., en l'absence de toute saignée récente

et peut témoigner d'une augmentation de l'érythropoièse d'une autre origine.

IV.- CAUSES D'ERREUR

Le calcul de la période de disparition est sujet à peu d'erreurs. Ainsi que nous l'avons souligné, une courbe de disparition homogène à partir de la 5ème ou 10ème minute jusqu'à la 150ème, traduit la disparition du plasma d'un fer lié à la sidérophiline. La disparition initiale du fer extrasidérophilinique est rapide, et ne retentit pas sur les mesures ultérieures de décroissance.

Les causes d'erreur de la mesure du renouvellement sont un peu plus importantes.

Elles portent sur l'appréciation de la sidérémie et sur ses variations possibles au cours de l'épreuve et il est habituellement considéré que le taux de la sidérémie varie peu au cours de l'épreuve, en particulier chez l'hémochromatosique (Finch).

Les chiffres de renouvellement plasmatique exprimé en mg par jour risquent d'avoir une dispersion plus grande que ceux exprimés par 100 ml de sang total car ils dépendent non seulement de la sidérémie et de la période de renouvellement mais aussi du volume sanguin du sujet, lui-même variable avec le poids et la taille. Certes, le renouvellement mesuré en mg par 24h est souvent rapporté au kg de poids. Le renouvellement par 100 ml de sang total ou même par 100 ml de plasma/24h est plus simple à calculer et donne en définitive autant de renseignements.

V.- DISCUSSION

La discussion de l'augmentation du renouvellement du fer plasmatique constatée dans l'hémochromatose primitive est dominée par l'existence de dépôts considérables de fer tissulaire chez ces malades.

Il faut également tenir compte des variations constatées chez le sujet normal et de la fonction erythropoiétique des sujets explorés.

a- Rélation unissant sidérémie et période de disparition au cours de l'hémochromatose primitive.

L'augmentation du renouvellement du fer plasmatique au cours de l'hemochromatose est définie par une augmentation de la période de disparition moins marquée que l'augmentation de la sidérémie. (Fig. 12).

En effet, chez les sujets normaux, lorsque la sidéremie s'élève, spontanément ou artificiellement, la période de disparition s'allonge, fait également noté chez des malades sans troubles de l'hématopoièse et sans stock de fer important.

L'étude de Bothwell montre que, dans un groupe de sujets, le renouvellement plasmatique du fer donne des résultats moins dispersés que ceux de la sidérémie, la période de disparition du fer plasmatique étant d'autant plus longue que le fer sérique est plus élevé.

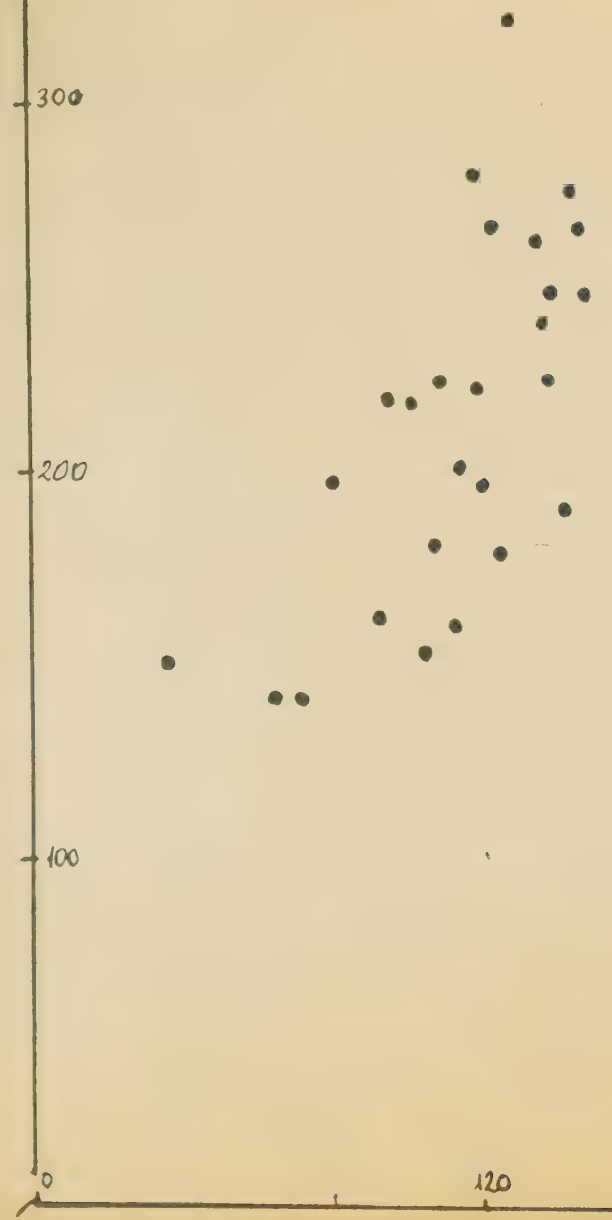
Chez un même sujet, le renouvellement plasmatique du fer est plus constant que la sidérémie, qui présente des variations nychthémérales. La taux de la sidérémie, maximum le matin vers 8h, s'abaisse progressivement pour atteindre un minimum entre 18 et 21h avec des écarts possibles de 10 à 60 microg. Cependant, Paterson a montré, chez 3 sujets normaux, que la période de disparition s'élève pendant la nuit alors que la sidérémie augmente. Dans la journée, lorsque la sidérémie s'abaisse, le T 1/2 diminue.

Des faits analogues ont été constatés lorsque l'hypersidérémie est artificiellement provoquée. Il a été dit que le renouvellement plasmatique dufer était constant lorsque la sidérémie était artificiellement élevée (Bothwell, Paoletti, Hogdson) : chez deux hommes et chez un

mg/o

T 1/2 en fonction de la sidérémie

Dans l'hémochromatose
dans les cas de Bothwell, Pollycove
et les nôtres



Dans la cirrhose, dans les cas
de Boivin et les nôtres

Fig. 12

chien, l'hypersidérémie et la saturation de la sidérophiline ont été provoquées, de façon aiguë, par la transfusion d'hématies non viables mais compatibles (Bothwell). Cette hypersidéremie provoquée n'accroit pas le renouvellement plasmatique du fer, car elle s'accompagne d'un allongement du T 1/2.

Cette opinion doit être nuancée. Certes chacun admet que l'augmentation de la sidérémie s'associe à une augmentation du T 1/2, mais la constance du renouvellement plasmatique n'est pas toujours retrouvée. Ainsi, Solvell, étudiant l'effet d'une surcharge intraveineuse de fer sur le renouvellement plasmatique constate chez deux sujets normaus sur 4 une nette augmentation du renouvellement plasmatique. Chez un des sujets, une perfusion continue de 6mg de fer en 4h, s'associe à une augmentation du renouvellement plasmatique de 2,5 à 4,2 microg/Kg en 2h.

Ainsi l'augmentationspontanée ouprovoquée de la sidérémie chez le sujet normal s'associe à une augmentation de la période de disparition, et dans certains cas d'hypersidérémie provoquée à une augmentation transitoire du renouvellement plasmatique. Dans ce dernier cas, l'augmentation transitoire du renouvellement du fer plasmatique a poureffet de rétablir le taux de sidérémie initiale au prixd'une augmentation du fer de stockage.

Au cours de l'hémochromatose, l'hypersidérémie s'associe également à un allongement de la période de disparition. Mais la période de disparition augmente moins que la sidérémie ; dans une certaine mesure, le taux de la sidérémie peut être considéré, au contraire de ce qui est constaté chez le sujet normal, comme un indice de l'importance du renouvellement plasmatique. Au contraire de ce qui est constaté dans l'épreuve de surcharge en fer, l'augmentation du renouvellement plasmatique n'entraine pas le retour de la sidérémie à son chiffre initial. Cette constance de l'hypersidérémie en présence d'un renouvellement plasmatique accru signifie que, à chaque instant, le départ

du fer du plasma est équilibré par l'apport de fer dans le plasma. Cet apport excessif de fer, chez des sujets à hématopoièse normale provient en majeure partie des réserves tissulaires. L'apport digestif, même accru, reste minime en regard de la quantité de fer renouvelée.

Ainsi l'augmentation permanente de la sidérémie, avec allongement plus discret de la période de disparition du fer plasmatique, et l'augmentation du renouvellement du fer plasmatique qui en résulte, traduit, dans l'hémochromatose primitive, l'augmentation des échanges entre fer plasmatique et fer tissulaire, autrement dit l'augmentation du pool miscible du fer tissulaire.

L'augmentation du renouvellement du fer plasmatique en rapport avec l'accroissement des échanges fer plasmatique - fer tissulaire reste modérée, dépassant rarement 70 mg/24h ou 1,2 mg - 100 ml de sang total/ 24h. L'augmentation relativement faible du renouvellement du fer plasmatique contraste avec l'énorme sidérose tissulaire de l'hémochromatose primitive et témoigne en fait de la lenteur relative des échanges entre fer plasmatique et fer tissulaire chez ces sujets, ou de la relativement faible quantité de fer tissulaire susceptible de s'échanger avec le fer plasmatique.

b- Accroissement de lérythropoièse et renouvellement du fer plasmatique au cours de l'hémochromatose primitive.

L'état de la fonction hématopoiétique des sujets explorés est un élément essentiel dans la discussion des résultats des épreuves ferrodynamiques. Le renouvellement et la périodede disparition du fer plasmatique sont en effet très sensibles aux variations de l'hématopoièse et la plupart des auteurs utilisent les études ferrodynamiques pour le diagnostic et la compréhension des maladies hématologiques.

Il semble actuellement admis, à la suite des travaux de Hogdson et Pollycove, que chez un sujet normal, la presque totalité du fer disparaissant du plasma est pris en charge par la moelle osseuse.L'argumentation de Hogdson repose sur les relations unissant renouvellement du fer plasmatique et sidérémie : lorsque la sidérémie s'élève au-dessus d'un certain taux, le renouvellement plasmatique (r) reste constant ; il dépend uniquement du nombre de précurseurs médullaires (Np) :

$$r = k_1 \times Np$$

Lorsque la sidérémie baisse, le renouvellement plasmatique diminue, devenantfonction linéaire de la sidérémie

$$r = k_1 \times Np \times Fe$$

L'argumentation de Pollycove repose sur l'étude mathématique des courbes de disparition du fer plasmatique sur un temps suffisamment long et après injection de dose suffisante de radioactivité. Il a ainsi pu mettre en évidence, de même que Najean, l'apparition tardive d'une deuxième exponentielle, témoignant du recircuitage dans le plasma d'une partie du fer pris en charge par la moelle osseuse.

Ainsi, chez la plupart des sujets normaux, la plus grande partie, sinon latotalité, des 35,7 mg de fer plasmatique quotidiennement renouvelé représente les échanges entre fer plasmatique et fer érythropoiétique.

Toute modification de l'érythropoièse entraine ainsi des variations de réponse ferrodynamique.Les facteurs accroissant l'érythropoièse et en particulier les saignées ont pour caractère de pouvoir déterminer :

- un raccourcissement important de la période de disparition (103)
- un accroissement considérable du renouvellement du fer plasmatique (32)

Ces faits témoignent de la rapidité des échanges entre fer plasmatique et fer érythropoiétique chez des

sujets présentant une hyperactivité médullaire. Dans ce cas, il est possible de parler d'une "avidité du tissu hématopoiètique pour le fer, avidité dont le substratum biochimique a fait l'objet des études de Paoletti et de Jandl, et qui, comme nous l'avons souligné, est particulièrement nette pour le fer lié à la sidérophiline.(135-192)

Dans les cas d'hémochromatose traités par des saignées, l'accroissement de l'activité érythropoiétique ainsi provoquée est l'élément dominant des résultats ferrodynamiques.

La période de disparition est considérablement diminuée.

L'augmentation du renouvellement du fer plasmatique devient considérable, pouvant dépasser 100 mg dans un cas de Bothwell.

Cependant, à la différence de certains sujets normaus soumis à des saignées (donneurs de sang) la sidéropénie est constatée beaucoup plus tardivement. Pendant de nombreux mois, la sidérémie de l'hémochromatosique saigné reste élevée du fait de l'apport dans le plasma du fer des réserves. Ainsi que nous l'avons vu, la persistance d'une sidérémie élevée chez un hémochromatosique traité traduit la persistance de stock de fer tissulaire. Les études ferrodynamiques permettent de préciser que l'orientation des stocks de fer tissulaire vers le tissu érythropoiétique s'associe à un accroissement considérable du renouvellement du fer plasmatique destiné à l'érythropoièse.

c- Le cas des hémochromatoses associées à une atteinte hématologique doit être discuté à part. Comme nous l'avons vu, trois de nos neuf cas d'hémochromatose sans saignée récente, avaient une anémie modérée d'origine probablement cirrhotique. Le renouvellement plasmatique du fer donne dans ces cas les chiffres les plus élevés que

nous ayons constatés (67, 78 et 86 mG/24h), fait également rencontré dans un cas de Pollycove associant hémochromatose et légère hémolyse globulaire. L'augmentation inhabituelle du renouvellement du fer plasmatique est sans doute due à l'association d'une anomalie erythropoiétique à la surcharge en fer.

2°) DESTINEE DU FER DISPARAISSANT DU PLASMA AU COURS DE L'HEMOCHROMATOSE.

-:-:-:-:-:-

La destinée du fer disparaissant du plasma peut être appréciée par l'incorporation globulaire et par les mesures externes au niveau des organes.

A propos des résultats obtenus au cours de l'hémochromatose, nous développerons l'influence de la forme biochimique du fer injecté sur l'incorporation globulaire.

I- INCORPORATION GLOBULAIRE

La destinée du fer sérique disparaissant à chaque instant du plasma du sujet normal est avant tout la moelle osseuse où il est incorporé aux cellules érythroformatrices sous forme d'hémoglobine.

La quantité de fer disparaissant du plasma et allant aux globules rouges est mensurable à partir de la radioactivité apparaissant dans les globules les jours suivant la disparition du fer isotopique injecté.

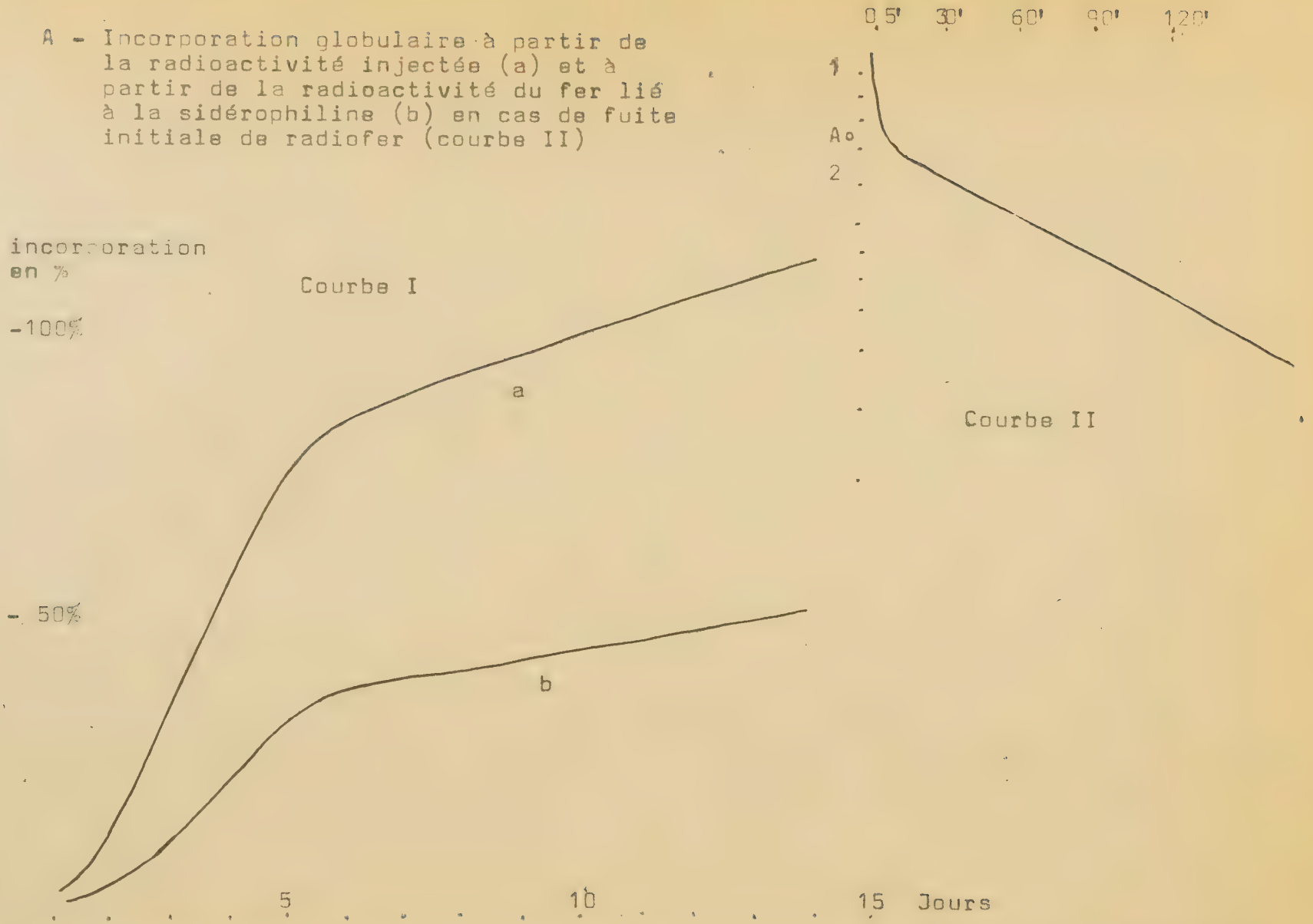
Le chiffre d'incorporation ou d'utilisation globulaire du fer radioactif injecté est important à déterminer chez l'hémochromatosique. Il peut être en effet supposé que le fer non incorporé dans les globules est resté dans l'organisme et se situe au niveau des tissus, l'incorporation globulaire donnant par différence l'incorporation tissulaire.

Cette interprétation se heurte à certaines difficultés dans la plus grande provient de l'existence d'une fuite rapide de fer non lié à la sidérophiline plasmatique ; la destinée de ce fer isotopique non lié est différente de celle du fer sérique du malade, lié à la sidérophiline.

Nous verrons successivement :

1) les deux modes de calcul de l'incorporation globulaire à partir de l'activité totale injectée et à partir du fer plasmatique lié à la sidérophiline,
2) les résultats obtenus chez les sujets normaux,
3) chez les sujets hémochromatosiques avant et après saignée
4) les causes d'erreur dans la mesure et l'interprétation de l'incorporation globulaire
5) l'intérêt de la liaison fer-sidérophiline pour l'utilisation érythropoiétique du fer
6) la réalité de diminution de l'incorporation globulaire au cours de l'hémochromatose.

A - Incorporation globulaire à partir de la radioactivité injectée (a) et à partir de la radioactivité du fer lié à la sidérophiline (b) en cas de fuite initiale de radiofer (courbe II)



L'incorporation 1 est plus basse que l'incorporation 2 car le fer rapidement disparu du plasma n'était pas lié à la sidérophiline et moins bien utilisé par l'érythropoïèse.

fig 13

1) Calcul de l'incorporation globulaire

L'incoporation globulaire peut être calculée de deux façons :

a- dans le premier mode de calcul, le plus souvent utilisé, elle représente le pourcentage du Fe radioactif injecté qui apparait dans les globules, c'est à dire la fraction de l'activité injectée réapparue au jour de la mesure dans l'ensemble des globules rouges (Inc. Ri.) (Fig. 13-a).

$$\text{Inc.Ri.} = \frac{\text{activité de 1 ml de sang x vol. sanguin en ml.}}{\text{activité injectée}} \times 100$$

L'incorporation Ri rend compte du pourcentage du fer radioactif injecté apparu dans les globules rouges, quelles que soient les modalités de la disparition du fer radioactif injecté dans l'organisme.

b- dans le deuxième mode de calcul, l'incorporation est calculée en comparant l'activité de 1 ml de sang au jour J et l'activité de 1 mlde sang au temps 0 de l'injection (Inc. Ao) (Fig 13-b).

$$\text{Inc. Ao} = \frac{\text{activité de 1 ml de sang au jour J}}{\text{activité de 1 ml de sang au temps 0}} \times 100$$

En pratique, l'activité de 1 ml de sang au temps 0 étant entièrement plasmatique, l'activité plasmatique au temps 0 (Ao) est rapportés à 1 ml de sang en tenant compte de l'hématocrite (Ht) :

$$\text{activité de 1 ml de sang au temps 0} = \text{Ao} \times \frac{100 - \text{Ht}}{100}$$

L'hématocrite utilisé dans le calcul est celui du jour J de l'incorporation.

L'incorporation Ao est fonction du fer plasmatique disparu du plasma sous forme de fer lié à la sidérophiline.

c- L'incoporation Ri est égale à l'incoporation Ao lorsque

l'ensemble de la radioactivité injectée se trouve liée à la sidérophiline plasmatique, c'est à dire dans les cas où l'espace fer est égal au volume plasmatique.

Lorsqu'au contraire, il y a une fuite initiale rapide d'une partie du fer injecté, l'incoporation Ao est calculée à partir d'une fraction de la radioactivité injectée, celle qui est liée à la sidérophiline, elle devient donc supérieure à l'incoporation Ri.

2) Sujet normal

Chez le sujet normal, presque tout le fer radioactif disparait du plasma en plusieurs heures et au bout de 24h avec les doses d'activité que nous avons utilisées, l'activité plasmatique est infime.

L'apparition de globules marqués a pu être constatée dès la 4ème heure sur des globules lavés du plasma (Spencer). Dès le lendemain, l'activité globulaire peut atteindre 5 à 10 % de l'activité injectée. Elle croit ensuite progressivement au fur et à mesure de la libération des globules rouges par la moelle osseuse et atteint un plateau vers le 7ème - 10ème jour.

L'incorporation normale au plateau s'élève à 80 - 100 % (Bothwell, Pollycove) 90 % (Bodenbock et Callender) 95 % (83 - 100, Bush) 57 - 100 % (Giblett) 75 - 92 % (Katz). Les résultats anciens de Huff et Finch sont plus faibles -67 - 84 %) de même ceux de Horst (75 % au 10ème jour)(Fig14

L'incorporation par rapport à l'activité injectée est égale à celle calculée à partir de Ao, du moins dans la plupart des cas (Bothwell).

Quelques anomalies sont cependant possibles. Ainsi, Hartwig trouve chez le singe une incoporationplus élevée avec le chlorure ferrique (86,3 $\pm$ 4,5%) que pour le citrate ferreux (66,7 $\pm$ 1,9 %).

Il est possible que les différences d'incorporation proviennent d'un défaut de liaison d'une partie du fer injecté à la sidérophiline, comme nous le verrons à propos des hémochromatoses

3) Incorporation globulaire au cours de l'hémochromatose (Tableaux XV, XVI -Fig 14 et 15).

a- L'incoporation Ri dans les 10 cas d'hémochromatose non saignés est basse dans 8 cas, en moyenne 54,5 %, elle est normale dans deux cas (An. Chap.).

Ces chiffres d'incorporation est nettement plus élevé que celui des 3 premiers cas de Finch (8 - 20 %) et des 6 cas de Bothwell : 39 % (20 - 54 %).

L'incorporation Ao dans les 10 cas d'hémochromatose non saignés reste basse ou normale-basse 7 fois (62,7 %) ; elle reste normale chez An. et Chap. et atteint 100 % chez Ju.

L'élévation de l'incorporation moyenne Ao par rapport à l'incorporation Ri est due à la fuite du radiofer constatée dans les cas de Be. et Pou. et à un moindre degré chez Pi. et Ha.

En soumettant au même calcul les chiffres de Bothwell, l'incorporation moyenne de ces 6 cas est de 60 %. L'incorporation moyenne des 8 cas de Finch est de 50 %, celle des 6 cas de Pollycove de 58 % (1).

b- Incorporation globulaire après saignée

Dans le cas de De. l'incorporation Ri s'élève à 60%. Dans les cas de Bothwell, l'incorporation Ri est à 54 % en moyenne ; en fait, il existe là encore une fuite importante d'une partie du radiofer injecté, et l'incorporation Ao peut dépasser 100 %, 120 % pour De., au-delà de 100 %

---

(1) Malades explorés avec du plasma homologue non saturé.

INCORPORATION GLOBULAIRE EN FONCTION DE LA RADIOACTIVITÉ INJECTÉE

dans 11 cas d'hémochromatoses

l'incorporation est basse dans tous les cas, sauf un (Mme Chap.)

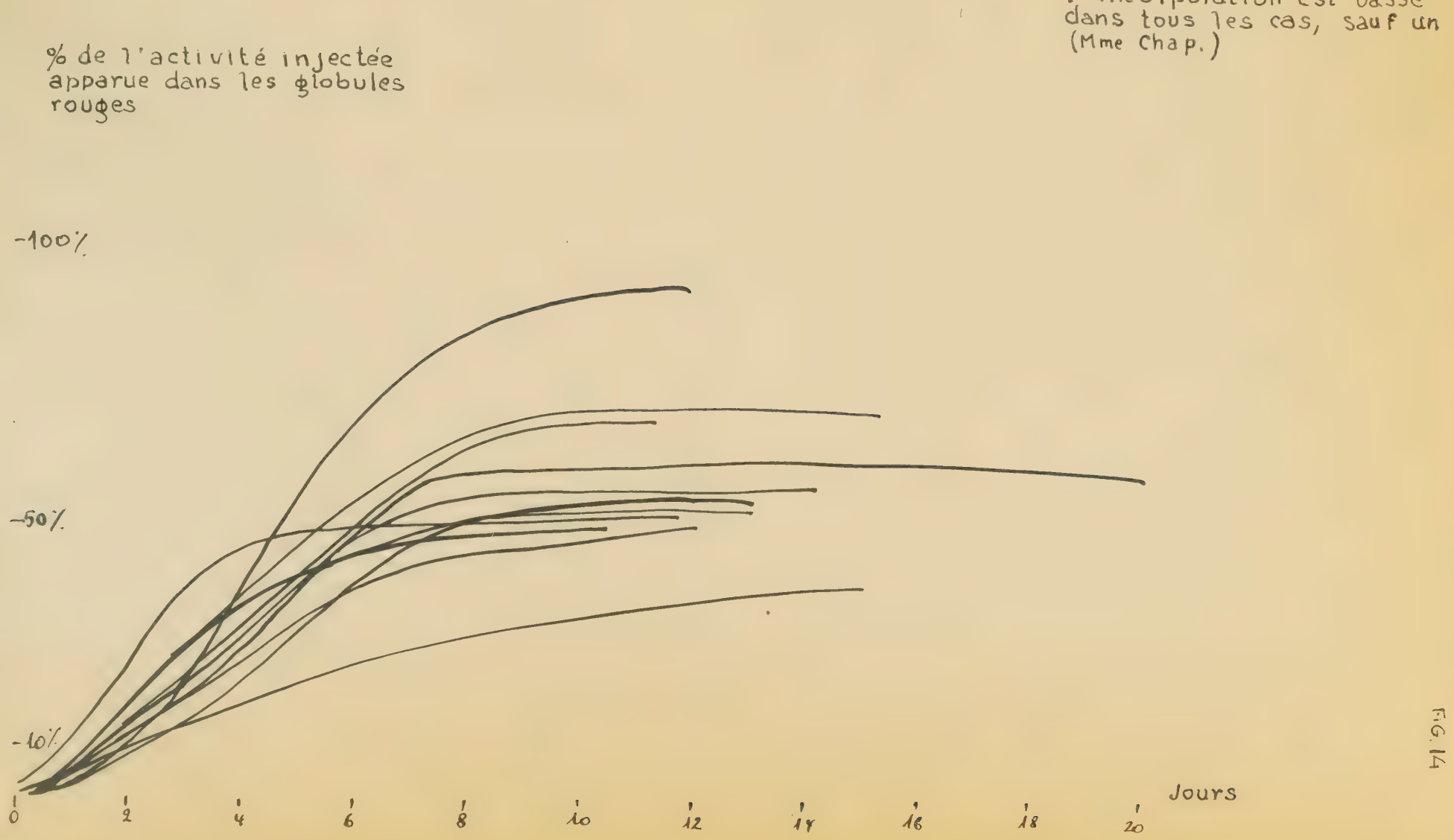


Fig. 14

4 fois sur 6 dans les cas de Bothwell (entre 58 et 134%).

Les chiffres donnés pour l'incorporation Ri et l'incorporation Ao sont calculés à partir des chiffres d'activité globulaire du 10ème jour, lorsque les mesures sont poursuivies jusqu'au 15ème - 20ème jour, il peut être constaté un léger accroissement de l'activité globulaire, en rapport probable avec l'incorporation globulaire d'une partie du fer initialement déposé dans les réserves.

Cet accroissement est très réduit, presque négligeable au cours de l'hémochromatose non saignée.

Par contre, Beutler (1958) en effectuant des saignées après injection de fer radioactif constate une augmentation de l'incorporation globulaire : l'incorporation est à 30 % au 7ème jour, 40 % au 14ème jour, et après soustraction de 12 litres de sang en 44 jours, l'incorporation augmente à 58 %.

4) Interprétation de l'incorporation globulaire

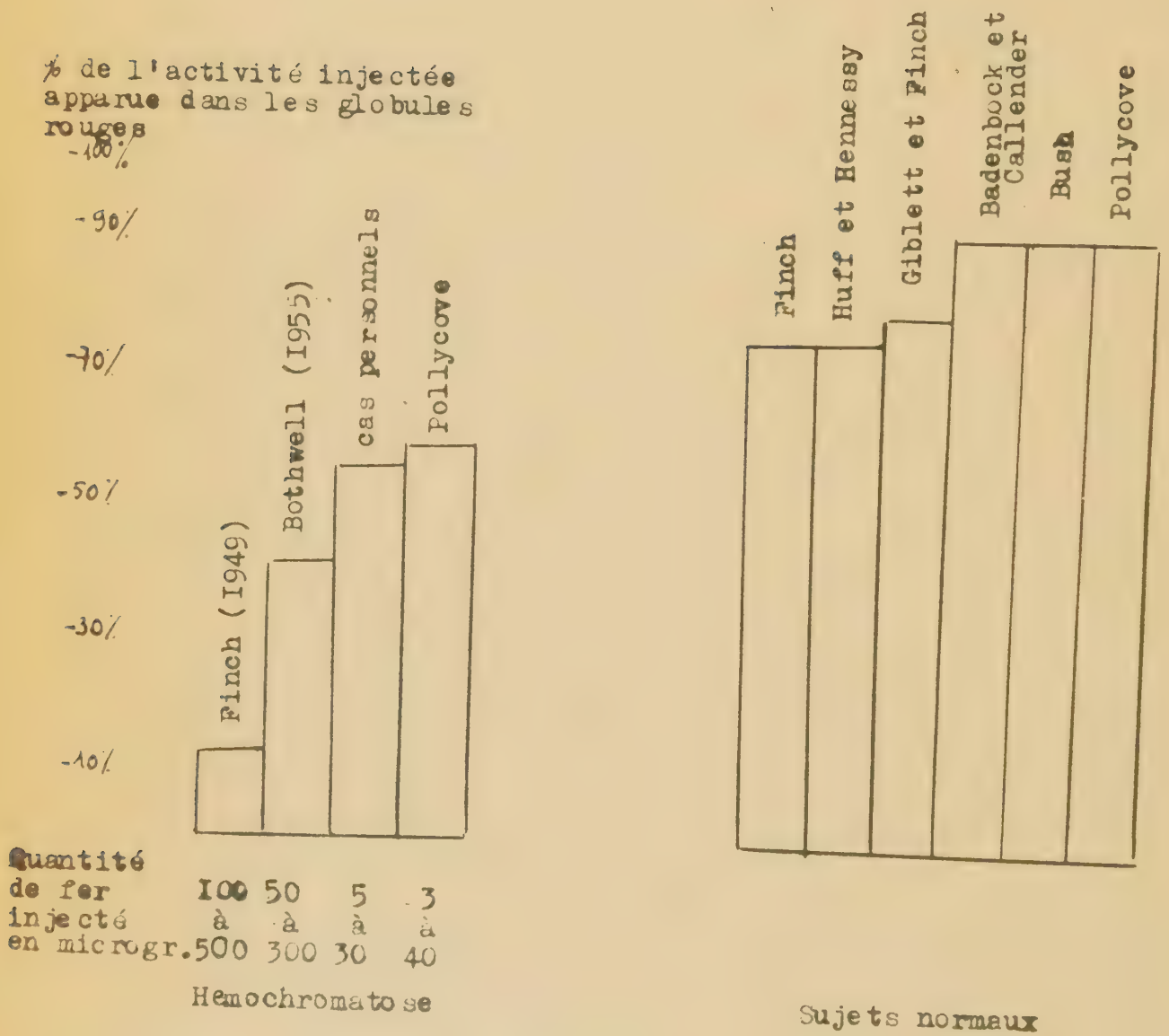
A/ Interprétation de l'incorporation Ri

Le calcul classique de l'incorporation se fait à partir de l'activité injectée. L'incorporation ainsi obtenue est fonction de la totalité du fer injecté, quelles que soientles modalités de la disparition du fer radioactif du plasma.

Trois causes d'erreur sont susceptibles de gêner son appréciation :

- l'erreur sur la radioactivité injectée,
- l'erreur sur le volume plasmatique,
- l'erreur consistant à attribuer aux seuls globules rouges l'activité mesurée sur le sang total. Cette dernière cause d'erreur est d'ailleurs infime, l'activité plasmatique n'étant que de 2 à 3 % de l'activité injectée au bout de 24 - 48 h et de 1 à 2 % au 10 - 14ème jour (Pollycove) date de l'apparition du plateau d'incorporation globulaire.

Incorporation globulaire à partir de la radioactivité injectée



Dans l'étude de l'hémochromatose, ces erreurs sont modestes en regard de celle qui consiste à affirmer qu'une incorporation très basse reflète l'importance de la quantité de fer allant au tissu.

Les taux très faibles d'incorporation Ri autrefois constatés chez l'hémochromatosique sont en fait sous la dépendance de la nature du fer radioactif qui disparait du plasma.

Les incorporations Ri les plus basses sont celles de Finch (1947) qui injectait 100 à 500 microg. de fer, celle de Bothwell s'élève à 39 % pour une injection de 30 à 300 microg. de fer et les incorporations les plus hautes (50 - 54 %) sont notées pour un ferlié à la beta-globuline. Les chiffres d'incorporation s'élèvent à 50 - 58% lorsque les malades sont explorés par du fer lié à un plasma normal frais (Finch - Pollycove).

Chez 4 malades de Finch (1955) l'incorporation est à 20 % lorsque le ferest injecté directement, et à 45 % lorsque le fer est injecté après incubations plasmatiques.

L'incorporationmoyenne de nos 7 cas où le fer était presque entièrement lié à la beta-globuline est de 67,8 % contre 51 % pour les cas ayant présenté une fuite initiale importante de l'activité injectée.

Il apparait donc que plus la quantité de fer injecté est forte par rapport à la capacité de liaison de la sidérophiline, plus l'incorporation Ri est basse chez l'hémochromatosique. Les taux très faibles d'incorporation autrefois notés au cours de l'hémochromatose sont ainsi en rapport avec un défaut de liaison d'une partie du fer injecté à la sidérophiline plasmatique in vivo.

L'étude de l'incorporation Ri de l'hémochromatosique en fonction de la quantité de fer injecté au delà des capacités de saturation de la sidérophiline plasmatique permet d'affirmer que ce fer est très peu utilisé par

l'érythropoièse, du moins dans les 10 à 15 jours suivant l'injection.

Le défaut de réapparition de cette fraction de fer dans les globules est probablement dû à sa dilution au sein d'un pool fer important.

B/ Interprétation de l'incorporation Ao

L'incorporation globulaire Ao permet d'éviter les erreurs dues à l'appréciation du volume sanguin et à l'activité injectee. Cependant, lorsqu'existe une fuite rapide de radiofer, elle ne traduit l'incorporation du fer lié à la sidérophiline que dans la mesure où il peut être affirmé que le Fe^{59} rapidement disparu du plasma n'a pas été utilisé par les globules rouges.

Cette absence d'utilisation globulaire du Fe^{59} à disparition rapide peut être supposée chez des sujets presentant des stocks de fer importants.

L'étude de l'incorporation Ao permet par contre de mettre en évidence l'utilisation pour l'hématopoièse du fer 59 rapidement disparu du plasma dans les cas d'hémochromatose soumis à des saignées. L'incorporation Ao peut alors dépasser 100 % et atteindre 120 - 130 %.

La quantité de fer radioactif apparu dans les globules est donc supérieure à celle qui a disparu du plasma sous forme de fer lié à la sidérophiline. Une portion du fer initialement situé en dehors de la sidérophiline est susceptible, en cas d'accroissement des besoins érythropoiétiques, d'être utilisé par l'hématopoièse.

5) Intérêt de la liaison fer-sidérophiline pour l'utilisation érythropoiétique du fer.

L'étude comparée de l'incorporation et du mode de disparition du ferradioactif injecté au cours del'hémochromatose permet ainsi de confirmer l'importance de la

liaison du fer avec la beta-globuline pour son utilisation érythropoiétique.

L'importance fonctionnelle de la liaison fer-beta globuline pour l'érythropoièse a été mis expérimentalement en évidence par Paoletti dans le laboratoire du Pr Tubiana.(192 bis).

Le fer non lié à la sidérophiline disparait très rapidement du plasma d'animaux préalablement surchargé en fer, et l'utilisation de ce fer non lié par les réticulocytes en culture est proportionnellement inférieure à celle du fer lié à la beta-globuline.

Les études faites in vitro par J.H. Jandl et coll. confirment que chez l'homme, les réticulocytes prennent facilement et de façon préférentielle le fer lié à la sidérophiline, alors que le Cl_3 ^{59}Fe en solution Cl Na est simplement adsorbé tant sur les réticulocytes que sur les globules rouges immatures. Le fer lié à l'albumine se dépose également sur les globules rouges mais semble préférentiellement fixé par les suspensions riches en réticulocytes.(135).

6) La valeur de l'incorporation globulaire au cours de l'hémochromatose dépend donc de la bonne liaison du fer injecté avec la sidérophiline plasmatique.

Comme nous y avons déjà insisté, cette liaison est indiquée dans les cas explorés par une disparition exponentielle du fer injecté de la 5ème minute à la 3ème heure et par l'analogie entre espace fer et volume plasmatique. Elle a été rencontrée dans 4 cas, et dans 3 autres cas, la fuite initiale était modérée.

L'étude quantitétive de l'incorporation est légitime dans ces 7 cas, le fer radioactif injecté ayant disparu selon les mêmes modalités que le fer sérique du ma-

lade. La quantité de fer plasmatique à destinée globulaire (FpG) peut donc être calculé :

FpG = renouvellement plasmatique x incorporation globulaire en %.

Dans les autres cas, l'incorporation même calculée à partir de Ao reste le plus souvent basse (60 à 62,7 %).

La mesure de l'incorporation globulaire au cours de l'hémochromatose confirme que l'accroissement du renouvellement plasmatique n'est pas orienté vers l'augmentation des échanges avec les tissushématopoiétiques, mais vers l'augmentation des échanges avec les tissus non hématopoiétiques.

II - MESURES EXTERNES AU NIVEAU DES ORGANES

La répartition et le devenir du fer radioactif injecté dans l'organisme peuvent être appréciés qualitativement par les mesures externes. Un ou plusieurs compteurs à cristal plein sont orientés de telle sorte qu'ils mesurent l'activité en regard des zones hépatique, précordiale, sacrée et splénique.

L'activité en regard du sacrum croit lorsque le fer radioactif est pris en charge par la moelle osseuse, et décroit parallèlement à la libération des érythrocytes marqués et du fer radioactif dans le sang circulant.

L'activité en regard di précordium mesure grossièrement l'évolution de l'activité du sang circulant ; elle décroit lorsque le fer disparait du plasma et croit lorsqu'apparaissent les érythrocytes marqués dans le sang circulant.

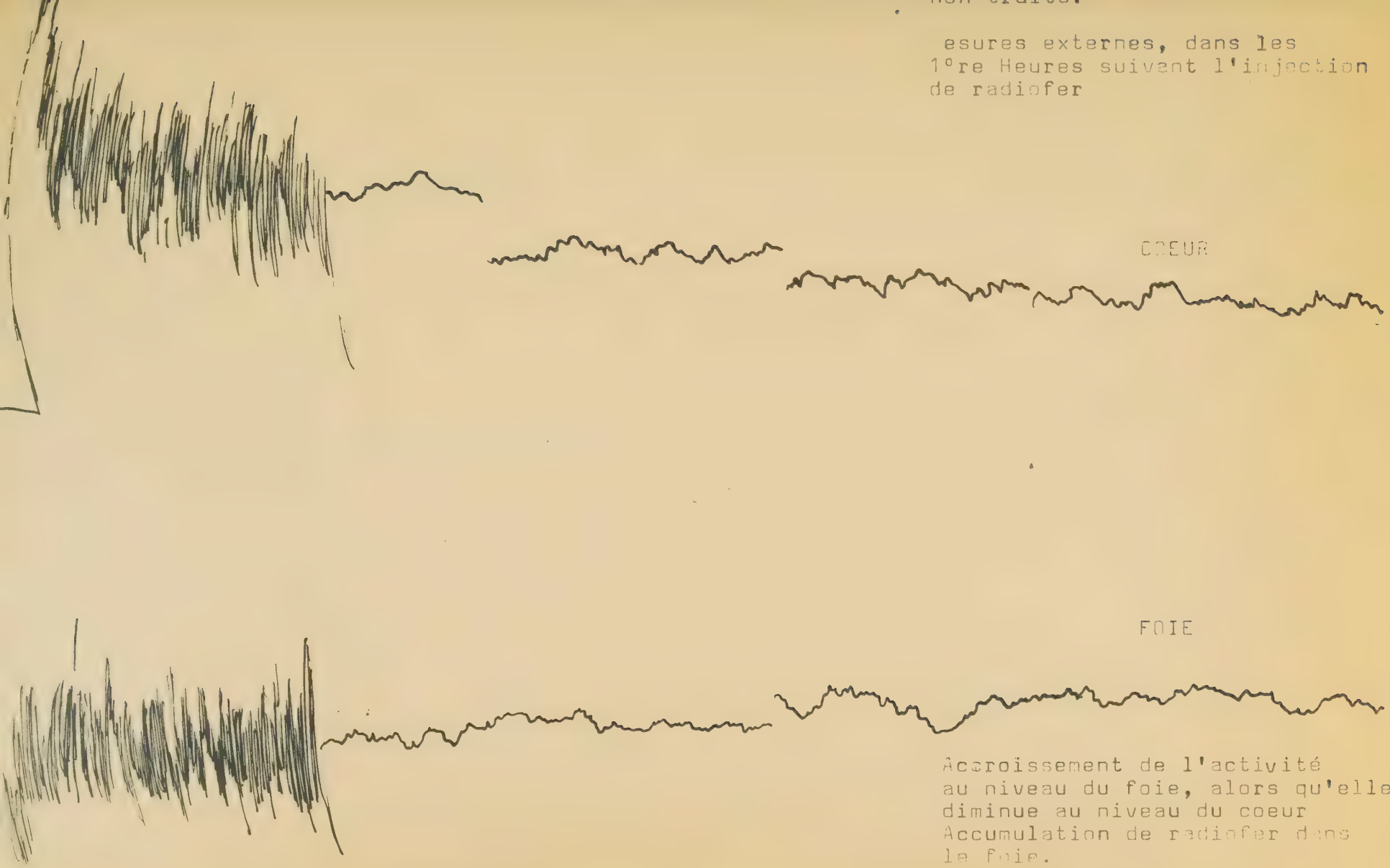
L'activité au niveau du foie et de la rate dépend à la fois de l'activité du sang circulant dans ces organes et de l'activité prise en charge par les tissus situés dans le volume "vu" par le compteur.

La comparaison de l'évolution des différentes courbes d'activité ainsi obtenues, permet de préciser le devenir de l'activité injectée en fonction du temps.

Nous étudierons successivement :

1) l'activité au niveau des zones hépatique, précordiale et sacrée au cours de l'hémochromatose,
2) l'activité de ces zones chez les sujets normaux,
3) l'interprétation des mesures externes et leur intérêt dans le diagnostic d'orientation du fer radioactif injecté.

esures externes, dans les
1°re Heures suivant l'injection
de radiofer

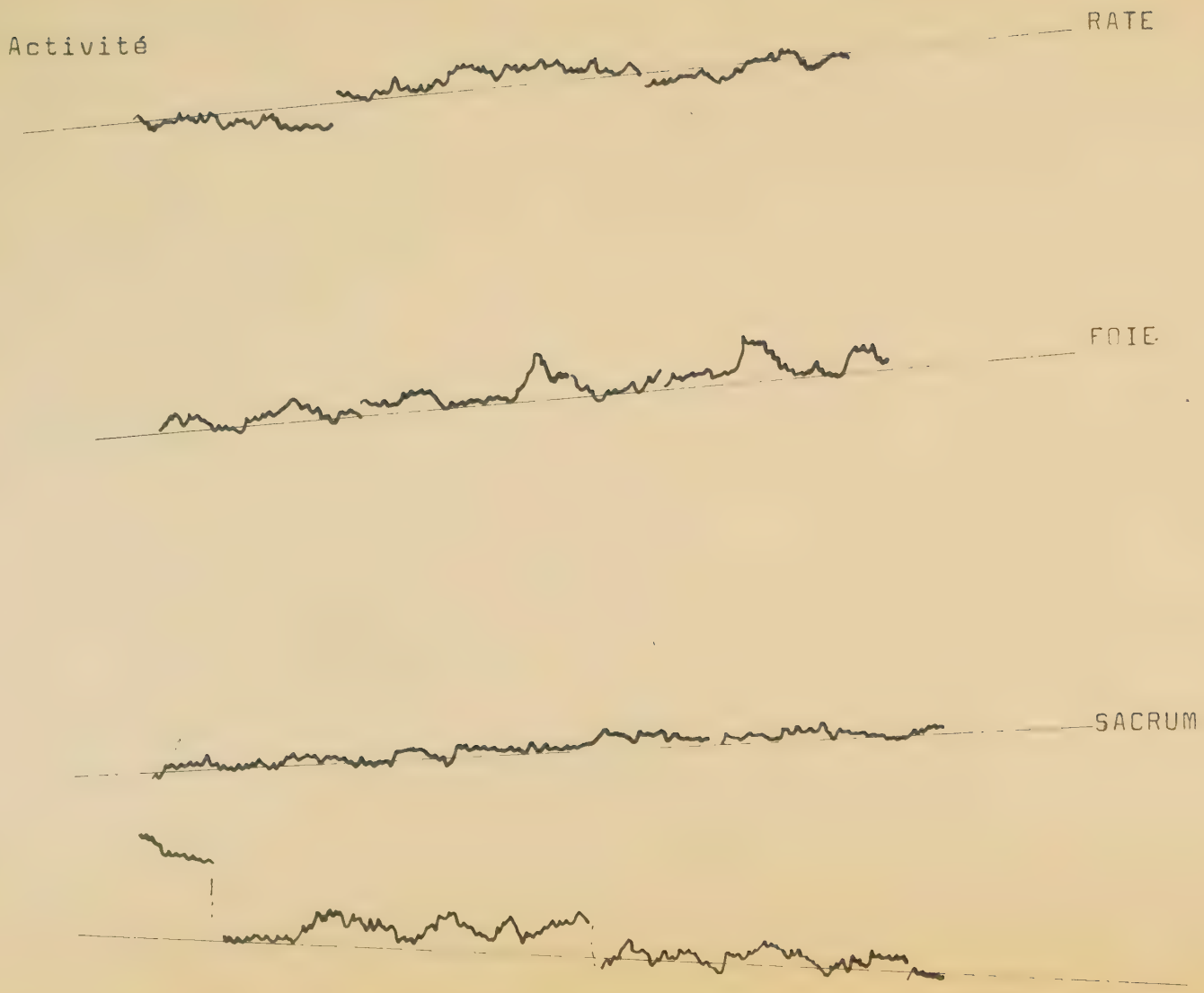


Accroissement de l'activité
au niveau du foie, alors qu'elle
diminue au niveau du coeur
Accumulation de radiofer dans
le foie.

FIG. 16

Be. Hémochromatose

Enregistrement continu de l'activité au niveau des organes



L'augmentation de l'activité splénique dans les 1éres heures n'a été notée que dans ce cas.

FIG 16 TER

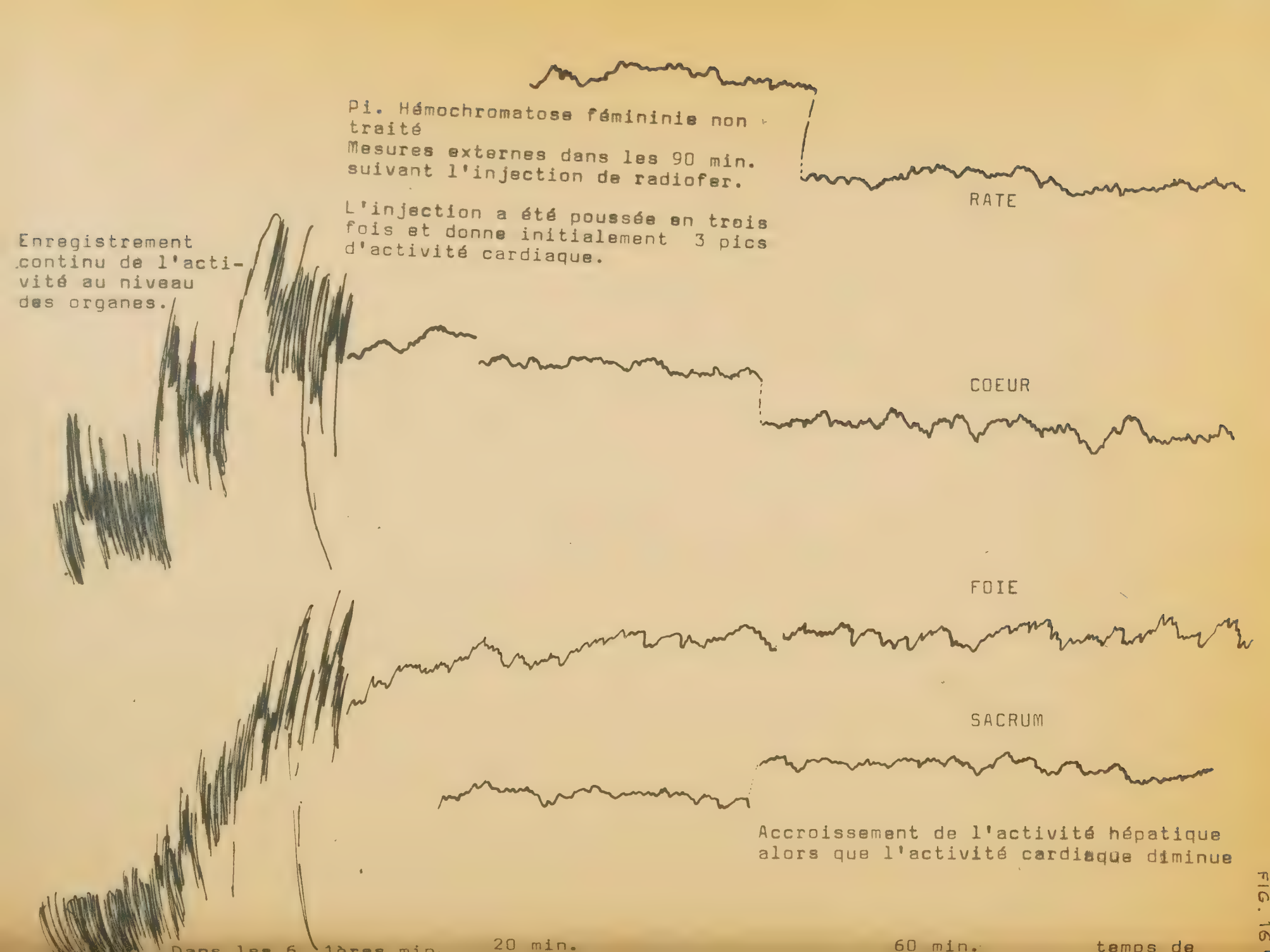
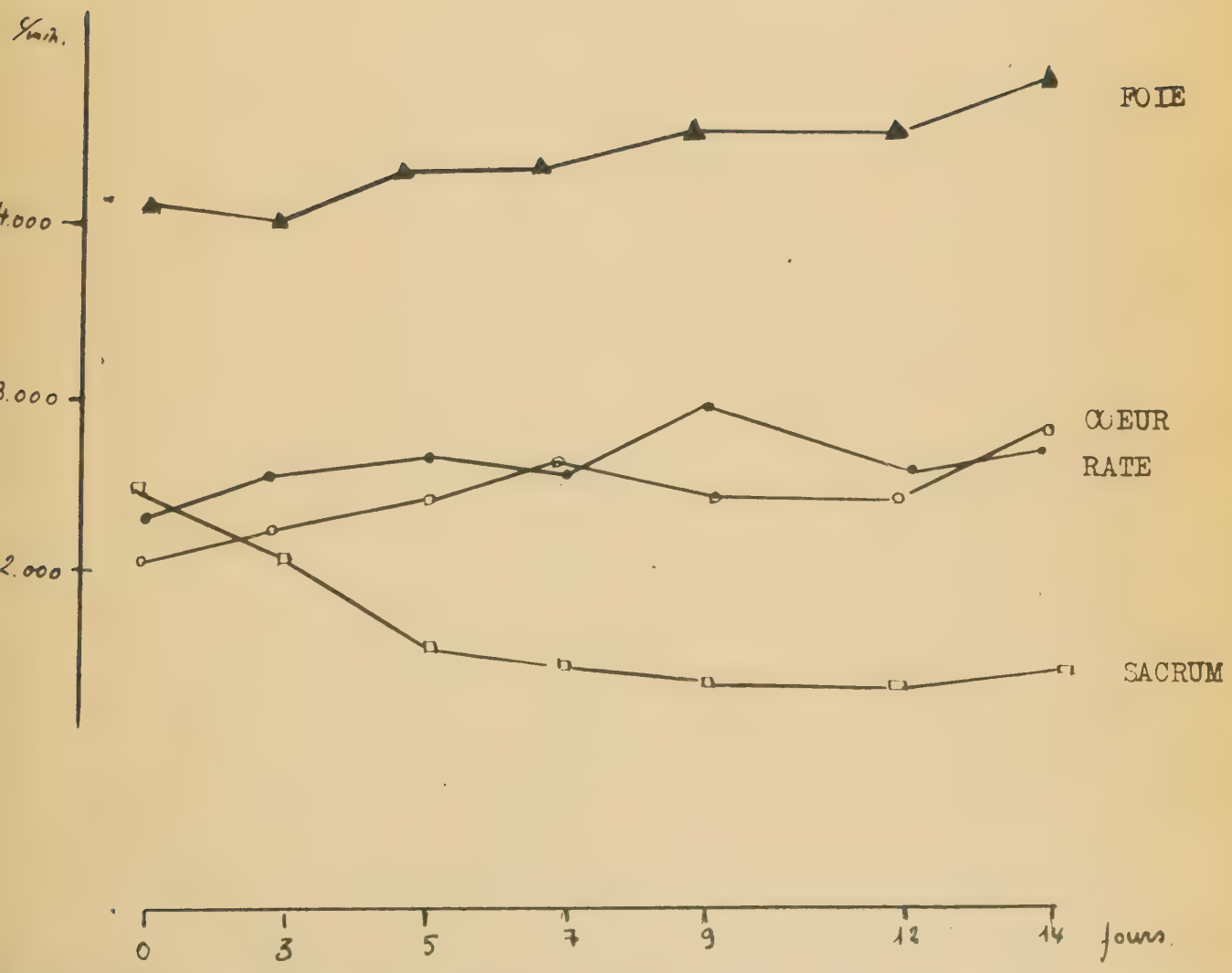

Pi. Hémochromatose féminine non traité
Mesures externes dans les 90 min. suivant l'injection de radiofer.
L'injection a été poussée en trois fois et donne initialement 3 pics d'activité cardiaque.
Enregistrement continu de l'activité au niveau des organes.
RATE
COEUR
FOIE
SACRUM
Accroissement de l'activité hépatique alors que l'activité cardiaque diminue
Dans les 6 1ères min.
20 min.
60 min.
temps de

FIG. 16

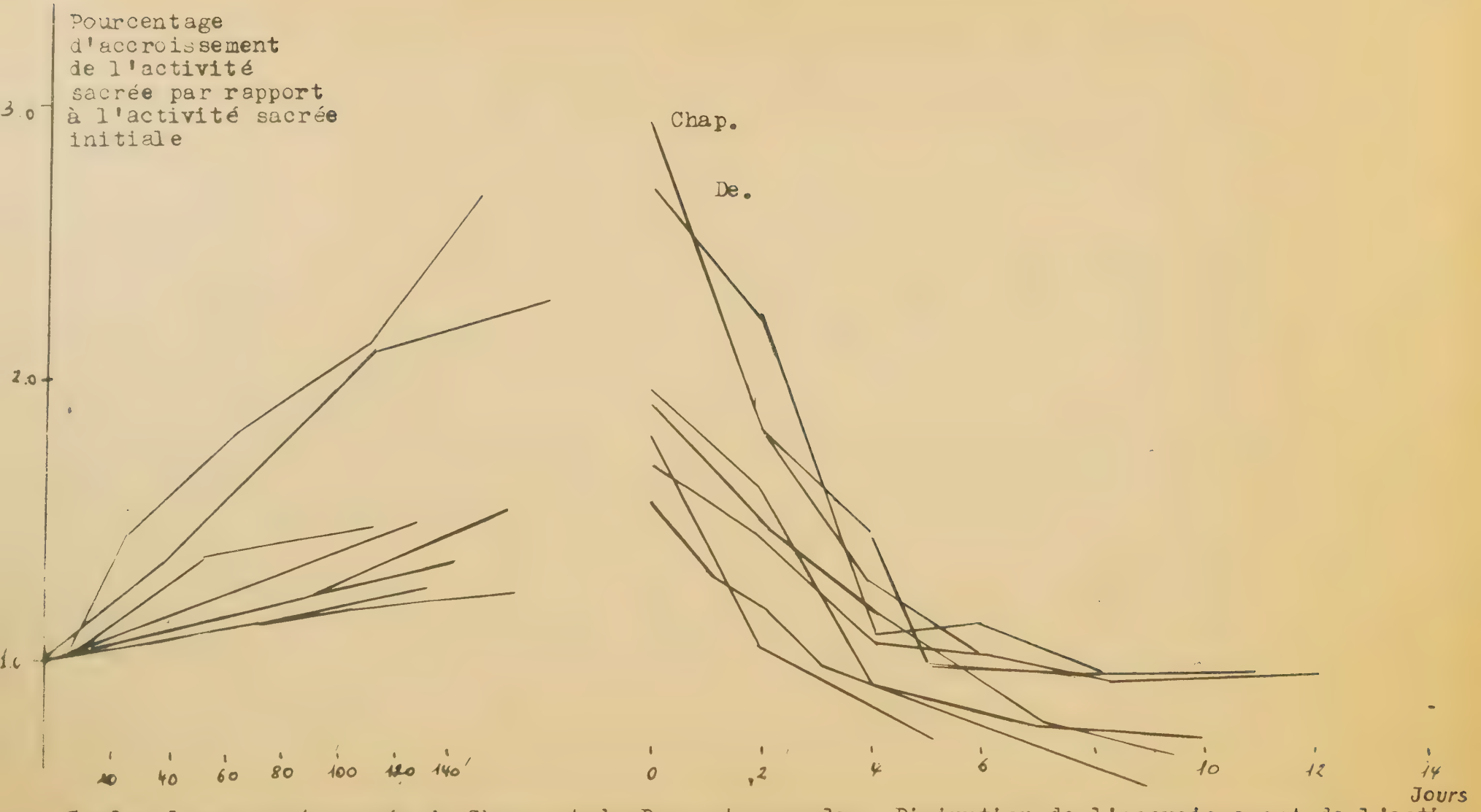
Activité au niveau des organes les jours
suivant l'injection

Hémochromatose (Pou.)



L'activité au niveau du foie reste plus élevée que l'activité cardiaque
Le rapport foie/coeur reste élevé, témoignant de l'accumulation persistante
de radiofer dans le foie.

Courbe de l'activité au niveau du sacrum dans l'hémochromatose



Seule, l'activité sacrée de Chap. et de De. est normale - Diminution de l'accroissement de l'activité sacrée dans les autres cas.

FIG.18

nution de l'activité hépatique, suivie d'un plateau, alors que l'activité cardiaque augmente, le rapport foie/coeur au 9ème - 12ème jour se situant entre 1,2 et 1,3.

Dans 2 cas (Chap. et De.) l'évolution des courbes d'activité hépatique et cardiaque est normale.

b- Activité au niveau du sacrum

L'évolution de l'activité sacrée est appréciée sur le pourcentage d'accroissement ou de diminution de l'activité sacrée mesurée à 10' ou 12' et posée comme étant égale à 1. (Fig. 18).

Dans 5 cas sur 8, l'augmentation de l'activité sacrée dans les 3 premières heures est faible, atteignant à peine 1,5 dans les cas de Ga., de And. et Pou., entre 1,2 et 1,3 dans les autres cas.

L'activité la plus élevée est notée à la 24ème heure ; sur 5 cas, elle ne dépasse jamais 2 et atteint 1,6 dans le cas d'Ac. Les 3 à 5jours suivants, elle décroit rapidement et dans 4 cas, atteint des chiffres nettement inférieurs à 1, entre 0,60 et 0,80 au 8ème jour. Ce fait est en rapport avec le défaut d'incorporation globulaire. Dans ces 4 cas, en effet, l'activité réapparue dans les globules n'atteint pas l'activité plasmatique initiale. L'activité du sang circulant dans le sacrum est doncplus basse au 8ème jour que l'activité du sang y circulant dans les premières minutes suivant l'injection.

Dans le cas de And. l'augmentation de l'activité sacrée dans les 3 premières heures est comparable à celle des autres hémochromatoses. Cependant, l'activité sacrée, mesurée au 3ème jour est normale et non basse ; et elle retourne normalement à 1 vers le 8ème - 10ème jour.

L'activité sacrée s'élève rapidement chez Chap. et De. atteignant 2,3 et 2,6 dès la 3ème heure. A la 24ème heure, elle est normale, haute chez Chap. (3) et chez De. (2,7).

2) Mesure d'activité chez le sujet normal

a- Activité sacrée

Chez le sujet normal, les mesures externes faites dans les premières heures montrent l'accumulation dominante du fer injecté au niveau du sacrum, si bien que l'activité sacrée vers la 3ème heure est 1,5, à 2,5 fois celle de l'activité initiale. Ceci traduit bien l'orientation du fer injecté vers l'érythropoièse. En effet, il est connu que les vertèbres et le pelvis contiennent la majeure partie de la moelle chez l'adulte normal. Le sacrum à lui seul contient 100 g de moelle hématopoiètique (Meckanik) et pour Finch représente 1/8 de la moelle osseuse. Cette moelle se trouve là sous un petit volume près de la surface ; les variations d'activité détectée à la surface du sacrum sont donc dominées par la prise en charge du fer par la moelle osseuse.

Les mesures faites 24 heures après l'injection montrent des chiffres supérieurs à 2 fois l'activité initiale et pouvant atteindre 3 à 3,5. L'activité décroit ensuite rapidement durant les 5 à 7 premiers jours, dans le même temps les globules rouges marqués apparaissent dans le sang. L'activité du sacrum du 7ème-10ème jour est de nouveau égale à 1.

b- Activité en regard du foie et du coeur

L'activité en regard du foie dans les premières heures décroit normalement dans le même temps que l'activité de la zone précordiale.

Les mesures initiales du foie et du coeur 10' après l'injection donnent le plus souvent un chiffre analogue si bien que le rapport foie/coeur est aux environs de 1. L'activité hépatique et cardiaque décroissant parallèlement dans les premières heures, le rapport reste égal à 1.

Dans quelques cas cependant, alors que l'activité cardiaque décroit, l'activité hépatique se maintient au même niveau ou décroit de façon moins nette, et à la 24ème heure, une certaine élévation du rapport foie/coeur peut être notée, aux environs de 1,2. Mais les jours suivants, alors que l'activité de la zone précordiale augmente, en fonction de l'apparition dans le sang circulant des globules rouges marqués issus de la moelle ossesue, l'activité de la zone préhépatique reste stable si bien qu'au 5ème - 7ème jour, le rapport foie/coeur avoisine 1.

Nous pensons, à la suite de Huff (129) que l'activité précordiale est le meilleur site d'appréciation des modifications de l'activité sirculante, dans la mesure où

le pointage dudétecteur est suffisamment latéral pour éviter la moelle osseuse (sternum et vertèbres).

L'activité au niveau du foie est également mesurée latéralement de façon à éviter les vertèbres. Elle explore un organe qui contient la moitié du fer stocké dans l'organisme. En ce sens, les variations de l'activité hépatique permettent d'avoir une représentation des échanges entre le fer disparaissant du plasma et le fer tissulaire de stockage.

Avant d'admettre une telle interprétation, il faut rappeler que l'activité mesurée dans la zone préhépatique répond à l'ensemble de l'activité "contenue" dans le volume vu par le compteur : tissu hépatique certes, mais aussi sang circulant, moelle osseuse des côtes, voire des vertèbres. Aussi avons-nous choisi comme élément de référence, l'activité de la région précordiale qui comprend certes l'activité du sang cardiaque et du sang circulant dans les gros vaisseaux, mais aussi celle de la moelle osseuse des côtes, voire des vertèbres.

Il est bien évident que lorsque l'activité de la zone préhépatique décroit ou croit parallèlement à l'activité cardiaque et à l'activité du sang, ces variations sont essentiellement sous la dépendance de la radioactivité circulante dans le foie. Lorsqu'au contraire, l'activité de la zone préhépatique augmente dans le même temps que l'activité cardiaque et l'activité plasmatique décroissent, il peut être affirmé qu'une partie du fer radioactif disparaissant du plasma s'est accumulé dans le foie. Ce fait se traduit par une augmentation du rapport foie/coeur. Lorsque le rapport foie/coeur reste élevé les jours suivant l'injection, il peut être affirmé que le fer 59 ainsi accumulé est resté en place. Lorsque le rapport foie/coeur retourne à son chiffre initial, il peut être affirmé que le fer accumulé dans la région hépatique a été à nouveau libéré dans le sang circulant.

Ainsi, la comparaison des radioactivités des zones précordiales et préhépatoqies permet d'apprécier qualitativement le devenir du radiofer injecté. Il ne saurait être question d'en déduire des mesures quantitatives, sur la proportion de fer accumulé par le foie. Pour passer de l'activité mesurée à l'activité hépatique, il faudrait introduire un coefficient de correction complexe tenant compte des conditions géométriques de la mesure, du volume dufoie, de sa profondeur par rapport au compteur, et aussi de sa vascularisation, de l'activité érythropoiétique, des côtes, etc.. Nous pouvons seulement affirmer que le rapport foie/coeur s'accroit d'autant plus que le fer radioactif s'accumule dans le foie.

3) Interprétation des mesures externes au cours de l'hémochromatose.

a- Les mesures externes faites au cours de l'hémochromatose permettent d'affirmer que dans 5 cas, l'activité hépatique a augmenté de façon précoce et progressive, dans le même temps que le fer radioactif disparaissait du plasma et que l'activité cardiaque diminuait.

Ainsi que nous l'avions déjà souligné, cette augmentation du fer à destinée tissulaire témoigne d'une accélération des échanges entre fer plasmatique et fer tissulaire.

Le fer radioactif ainsi pris en charge par le foie se dilue dans un pool de fer très important ; les jours suivant l'injection, les échanges plasma-tissu portent sur une très petite quantité de fer radioactif tissulaire dilué dans une forte quantité de fer non radioactif tissulaire, si bien que l'activité hépatique et le rapport foie/coeur se maintiennent à des taux élevés.

L'accroissement de la proportion de fer radioactif plasmatique à destinée tissulaire est indirectement reflété par le pourcentage relativement faible de l'augmentation de l'activité au niveau du sacrum.

L'étude de la répartition du fer injecté par mesure externe au cours de l'hémochromatose est signalée par Finch (88) dans ces termes : "la distribution de radiofer indique l'accroissement de la distribution du ferdans des tissus autres que des érythrocytes".

Nous avions signalé en 1960 l'existence d'une accumulation précoce importante et persistante de radiofer dans le foie associée à une décroissance plus lente de l'activité du fer plasmatique injecté et à une incorporation globulaire basse au cours de l'hémochromatose.

Les mesures pratiquées par Pollycove (206) ont confirmé ces faits :

"Lorsque survient une déposition considérable de fer plasmatique dans les stocks, une déposition hepatique initiale de radiofer survient en même temps qu'un transfert à la moelle et aux erythrocytes et il y a une diminution correspondante dans le pourcentage de radiofer incorporé dans les érythrocytes circulants. Ceci indique que la déposition de fer dans des stocks relativement fixes survient simultanément à l'incorporation du fer d'un pool médullaire labile dans l'érythrocyte mûrissant".

Le lent accroissement de la radioactivité au niveau de la surface hépatique durant les 3 premières heures suivant l'injection, en même temps que la disparition lente du radiofer du plasma est presque toujours la résultante d'un échange de fer considérable entre le plasma et les stocks.

b- L'interprétation des mesures externes sera discutée pour chacun des 3 autres cas.

Dans le cas d'And., on observe un fait bien particulier ; dans les 3 premières heures de la mesure, le sujet se comporte comme les 5 autres hémochromatoses, augmentation nette de l'activité hépatique lors de la décroissance de l'activité cardiaque et plasmatique, augmentation modérée de l'activité au niveau du sacrum.

Les mesures ultérieures montrent cependant que l'activité hépatique décroit dans les 3 premiers jours. Le chiffre d'incorporation globulaire du 8 et du 10ème jour à 90% précise d'ailleurs nettement que la presque totalité de l'activité plasmatique injectée est apparue finalement dans les globules rouges.

Ainsi le fer a été transitoirement accumulé dans le foie pour être ensuite déversé dans le plasma et réutilisé

par la moelle osseuse. Il faut rapprocher ces faits du traitement par saignées antérieurement subi par le malade, 30 litres de sang avaient été soutirés entre 1953 et 1955, soit 6 ans avantl'exploration. Ces saignées avaient sans doute contribué à diminuer fortement les stocks de fer hépatique du malade, ce qui peut expliquer le recircuitage du fer du foie dans le plasma et la moelle.

Néanmoins, la déposition initiale du fer dans le foie persiste, témoignant là aussi d'un accroissement des échanges entre fer plasmatique et fer hépatique. De tels faits vont à l'appui de l'existence d'un pool labile de fer situé dans le foie et de son accroissement au cours de l'hémochromatose.

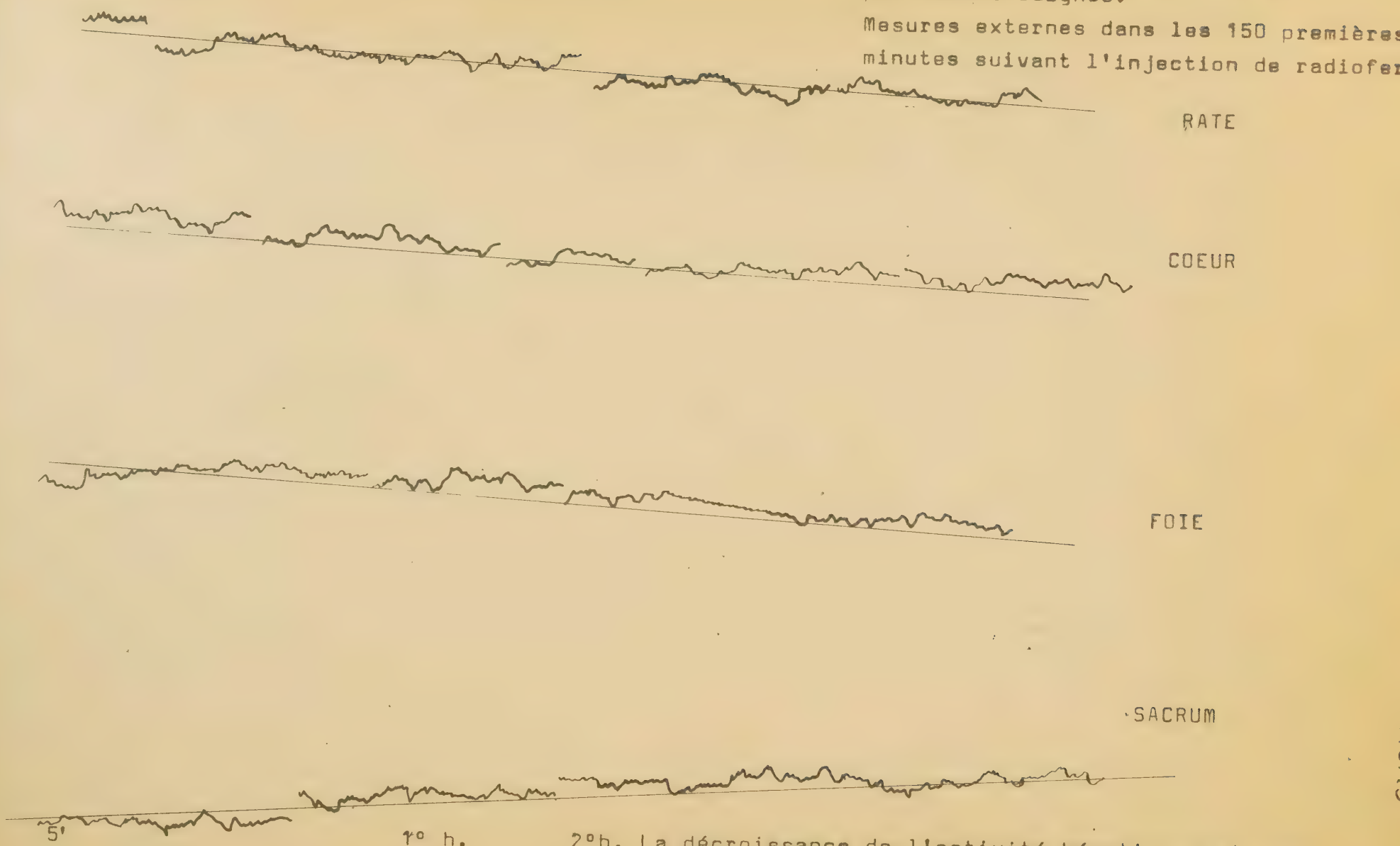
Huff, en 1951, avait déjà signalé chez le sujet normal la possibilité d'une accumulation transitoire de fer dans le foie, et d'un recircuitage de ce fer hépatique vers la moelle et les globules rouges. Cette notion a été discutée, car les variations minimes de l'activité pouvaient être attribuées aux variations du tissu médullaire costal mesuré dans le même volume que le foie. Dans le cas de And., l'accumulation hépatique des premières heures très nette, contraste avec la faible augmentation de l'activité sacrée et la diminution de l'activité en regard de la zone cardiaque qui explore également l'hématopoièse costale. L'augmentation du pool labile du fer hépatique est d'autant plus nette qu'il n'existe pas de dépôt persistant de fer radioactif dans le foie. L'existence de retour du fer des réserves dans le plasma pour l'utilisation érythropoiétique se traduit, pour Pollycove (206), par l'apparition d'une petite activité plasmatique mensurable.

Dans le cas de Mme Cha. les mesures externes confirment que l'ensemble du fer injecté est destiné à l'érythropoièse.

Enregistrement continu de l'activité

De. Hémochromatose primitive en période de saignée.

Mesures externes dans les 150 premières minutes suivant l'injection de radiofer



La décroissance de l'activité hépatique est analogue à la décroissance de l'activité cardiaque. Absence d'accumulation hépatique de radiofer.

Dans le cas de De, hémochromatose récemment soumise à des saignées, l'ensemble du fer marqué lié à la sidérophiline a été d'emblée utilisé par la moelle, puisque aucun accroissement précoce de l'activité hépatique n'est noté. Chez ce sujet existait une fuite initiale rapide du radiofer qui rend compte de l'incorporation Ri relativement basse (60 %), mais ne donne pas d'accroissement net et progressif de l'activité hépatique.

Le devenir du fer rapidement disparu du plasma est plus difficile à analyser à partir des mesures externes. En effet, ce fer disparait dans les 5 premières minutes.

Il est possible d'attribuer l'augmentation rapide de l'activité hépatique notée dans les 10 premières minutes chez Pou, Be et PI, à l'apparition de ce fer dans le foie. Cependant, dans ces premières minutes,les variations de l'activité au niveau des organes peuvent être également sous la dépendance du temps nécessaire pour atteindre un équilibre hémodynamique du fer injecté. Il peut être par contre affirmé que l'augmentation de l'activité hépatique notée de la 10ème minute à la 3ème heure, nette, progressive, contraste avec la décroissance de l'activité cardiaque et répond à l'accroissement des échanges entre le fer situé dans le foie et le fer plasmatique lié à la sidérophiline.

Dans l'ensemble, les mesures externes au cours de l'hémochromatose montrent l'accumulation précoce, progressive, importante et persistante du radiofer au niveau du foie, un accroissement relativement moindre de l'activité sacrée.

Chez un sujet autrefois traité par saignées, l'accumulation précoce progressive et importante du radiofer au niveau du foie reste transitoire.

Dans un autre cas récemment traité par saignées, il n'existe aucune accumulation hépatique ; l'accumulation et

la déplétion du sacrum sont normales.

Dans un seul cas, les mesures externes se sont montrées proches de celles constatées chez le sujet normal.

CONCLUSIONS DES ETUDES FERRODYNAMIQUES DANS L'HEMOCHROMATOSE.

L'interprétation de la dynamique du fer marqué injecte par voie veineuse chez les ujets atteints d'hémochromatose nécessite l'étude de la nature du fer injecté.

Comme le montrent les autoradiographies, le fer radioactif ionisable ajouté à un plasma contenant une sidérophiline saturée migre en partie sous forme probable d'hydroxyde de fer et en faible proportion au niveau de l'albumine alpha-1, cette dernière fraction étant la seule que nous ayons retrouvée transitoirement in vivo.

La majeure partie, et dans certains cas, la totalité du fer se trouve cependant lié à la sidérophiline.

Les fractions extrasidérophiliniques du fer injecté, lorsqu'elles ne sont pas liées in vivo par la beta-globuline, disparaissent dans les 5 à 15 premières minutes suivant l'injection comme en témoigne l'existence d'un espace fer excessif et la disparition du fer non sidérophilinique sur les électrophorèses continues pratiquées in vivo 15 à 20' après l'injection.

Chez les sujets à stock de fer important, la fraction non sidérophilinique n'est pas utilisée par l'érythropoièse en dehors des cas où les besoins érythropoiétiques sont accrus par des saignées et son existence entre en ligne de compte dans l'interprétation d'une incorporation basse.

Ces causes d'erreur étant éliminées, l'étude dynamique du radiofer par voie veineuse nous donne des résultats que nous considérons comme caractéristiques dans 6 cas d'hémochromatose (Ac., Pi., Mai., Pou., Be., Ga.).

- augmentation modérée du renouvellement du fer plasmatique associée à une légère augmentation de la période de disparition plasmatique,
- diminution relative de l'incorporation globulaire,
- accumulation précoce, progressive, nette du radiofer dans le foie, persistant durant le temps des mesures
- diminution relative de l'ascension de l'activité sacrée.

Ces observations nous semblent être e, rapport avec l'augmentation des échanges entre le fer plasmatique et le fer tissulaire.

Dans un cas d'hemochromatose traitée par saignées (De.) une augmentation du renouvellement plasmatique importante s'associe à une période de disparition basse en présence d'une sidérémie encore élevée. L'accroissement de l'activite médullaire oriente la totalité du fer sidérophilinique vers l'érythropoièse, comme le confirme l'absence d'accumulation de radiofer au niveau du foie, l'augmentation importante et la décroissance nette de l'activité sacrée.

Dans un cas (And.) anciennement traité par saignées, le renouvellement plasmatique est peu augmenté du fait de la coexistence d'une sidérémie élevée et d'un allongement de la période de disparition ; l'incorporation est normale; il persiste une accumulation précoce, nette et progressive de radiofer dans le foie, mais cette accumulation est transitoire.

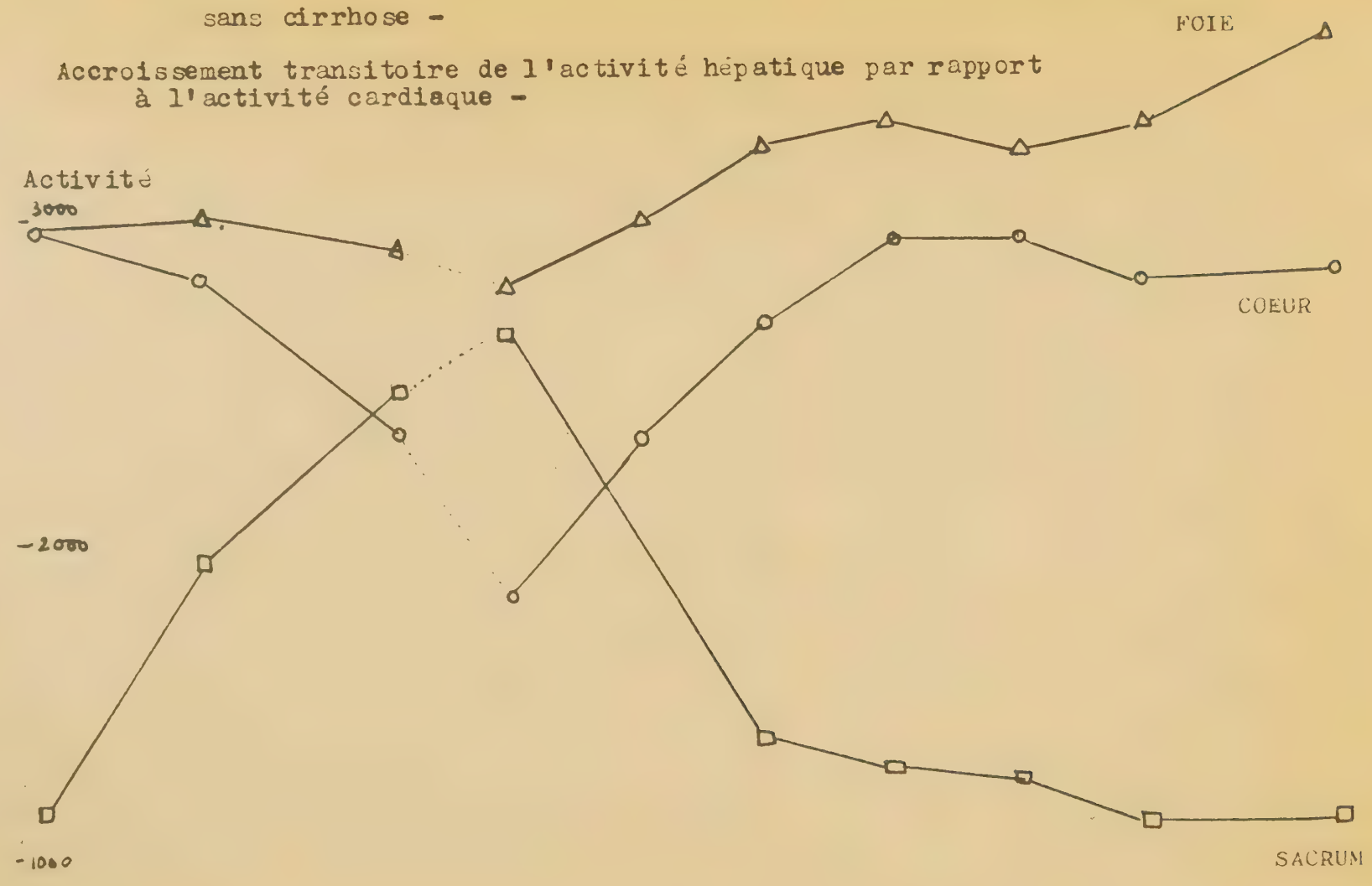
Ce tableau nous semble en faveur de la persistance d'un accroissement des échanges entrefer plasmatique et un pool labilede fer tissulaire chez des sujets dont les stocks de fer ont été diminuées par des saignées antérieures.

Le cas de Mme Chap.est bien particulier :
L'accroissement manifeste du renouvellement plasmatique du fer, associé à une période de disparition courte, l'élévation manifeste de l'activité sacrée suivie d'une décroissance nette, sans aucun signe d'accumulation hépatique, une incorporation globulaire à 100 % dès le 5ème jour, témoignent d'une orientation exclusivement érythropoiétique du radiofer injecté. L'importance du renouvellement témoigne d'une régénération globulaire active, peut-être dûe à la réparation de l'anémie présentée au décours de soncoma diabètique ou à l'existence d'un trouble globulaire associé que nous n'avons pu mettre en évidence.

Ainsi, les études ferrodynamiques donnent un aspect caractéristique de l'hémochromatose primitive ; cependant, l'accroissement de l'activité hématopoiétique quelle que soit son origine, est susceptible de modifier les données de l'étude dynamique du fer au cours de l'hémochromatose.

Mesures externes au niveau des organes dans un cas d'hépatosidérose sans cirrhose -

Accroissement transitoire de l'activité hépatique par rapport à l'activité cardiaque -



Etude ferrodynamique dans un cas d'hépatosidérose sans cirrhose.

Nous mettons à part l'aspect ferrodynamique présenté par Monsieur Lec., représentatif d'un cas d'hépatosidérose sans hémochromatose vraie :

Les signes cliniques se réduisent à une pigmentation discrète d'apparition récente, à un foie à 3 travers de doigt sans autres signes, ni antécédents d'éthylisme.

A l'occasion d'une intervention pour hernie hiatale, 5 ans auparavant, 2 à 3 transfusions ont été pratiquées. La ponction-biopsie hépatique montre la présence de pigments intracellulaires, nettement colorables par le Perles. Il n'y a pas de sclérose.

Le fer sérique est à 150 microg., le renouvellement du fer plasmatique modérément accru avec un T 1/2 normal à 84'.

L'incorporation globulaire, légèrement plus lente à atteindre le plateau est à 90% au 14ème jour.

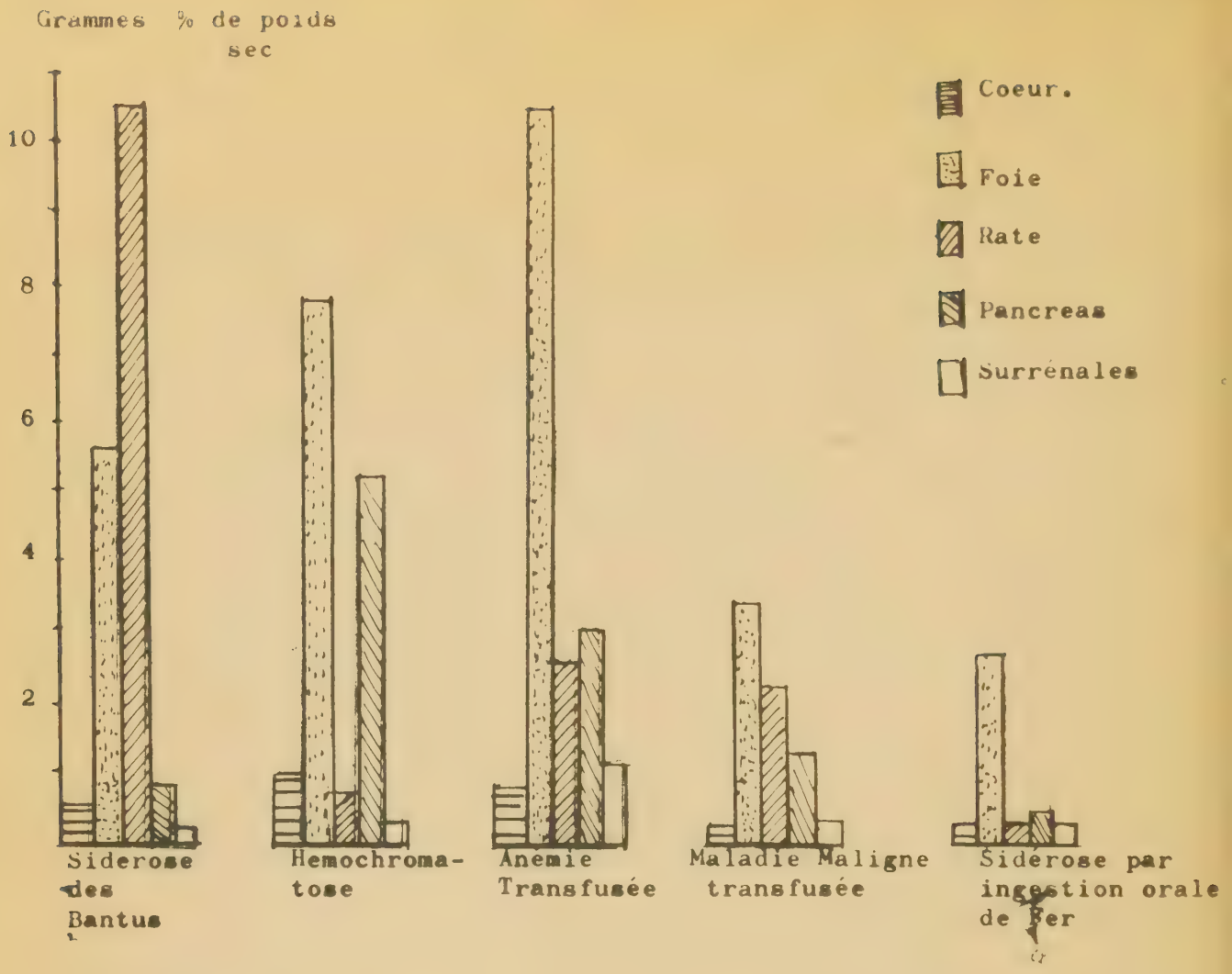
L'accumulation de fer au niveau de la zone hépatique est discrète, le rapport foie/coeur atteignant 1,3 à la 150' et 1,5 au 1er jour; elle est transitoire le rapport F/C se stabilisant aux environs de 1,1 au 14ème jour.

L'existence d'une discrète augmentation du renouvellement, d'une courbe d'incorporation un peu plus aplatie, d'une accumulation modérée et transitoire du radiofer traduisent probablement une augmentation modérée des échanges entre fer plasmatique et fer tissulaire, analogue à celle rencontrée dans le cas An, hémochromatose typique dont les saignées avaient diminué les stocks de fer hépatique, mais l'ensemble des modifications ferrodynamiques de l'hémochromatose constituée ne sont pas constatées.

Les modifications ferrodynamiques caractéristiques dans l'hémochromatose constituée sont plus frustes, plus difficiles à affirmer lorsque les stocks de fer sont moins importants.

3°) ABSORPTION DU FER ET HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE

(Etude bibliographique)



DISTRIBUTION PIGMENTAIRE (d'après Wyatt)
(quantites ferriques maxima)

La différence entre l'accumulation du fer des anémies transfusées et des maladies malignes transfusées est due à la plus longue survie des premières et le plus grand nombre de transfusions recues

Le trait essentiel du métabolisme du fer au cours de l'hémochromatose est l'accumulation d'une quantité considérable de fer dans les tissus. Le foie contient 50 à 100 fois plus de fer que chez le sujet normal, le coeur 10 à 15 fois plus, la rate, le rein et la peau, 5 fois plus (Finch - 88).

L'importance quantitative de cette accumulation est mise en évidence par le tableau de la répartition du fer au cours de l'hémochromatose recueilli par Dreyfus et Schapira (70) (p.264) ; les stocks defer hépatique varient del,7g (Heilmeyer) à 38,7g (Hesse, Ramage et Sheldon). La quantité de fer retrouvée est un argument diagnostique rétrospectif. Butt et Nusbaum (38), différenciant les deux groupes de sujets selon la quantité de fer retrouvée dans le foie, constatent que tous les sujets présentant plus de 1.500 mg % de fer dans le foie ont des signes typiques d'hémochromatose.

La répartition du fer dans les organes est également considérée comme caractéristique. Wyatt (247 bis) donne les chiffres de 8g % de poids sec pour le foie, 5g % pour le pancréas, environ 1 g% pour le coeur, la rate et les surrénales (tableau).

L'existence et la diffusion de la sidérose au cours de l'hémochromatose est un argument diagnostique important dont rendent compte les études histologiques des prélèvements biopsiques au niveau de la peau, du foie, de la moelle, de la muqueuse gastrique (58, 41) et aussi la recherche de granules d'hémosidérine dans les urines... (6, 15, 16, 20, 35, 44, 52, 54 bis, 67, 87, 143, 173, 201).

C'est un truisme de répéter que l'existence de telles quantités de fer implique que durant une période plus ou moins longue de son existence; l'hémochromatosique présente une balance positive pour le fer, c'est à dire que les quantités de fer ingéré dépassent les quantités de fer excrété.

Il est admis, depuis les études de Mc Cance et Widdowson (1943) qu'il n'existe pas d'excrétion sélective du fer par l'organisme. Aussi, la plupart des hypothèses pathogéniques émises font état d'un trouble de nature inconnue mais portant sur la régulation de l'absorption.

HEMOCHROMATOSE ET ABSORPTION DU FER

Howard et Stevens (1917) constatent, qu'au cours de l'hémochromatose, le métabolisme du fer est orienté vers une rétention de fer qui n'est pas compensée par une élimination correspondante du métal. Les études par balance chimique ont montré une rétention anormale dans 2 cas seulement (Mc Clure 1918 - Fowler 1934) et l'absence d'anomalie dans les autres cas (Dry, Fowler 1937)(73, 168, 42).

Les études employant le fer radioactif donnent également des résultats variables ; les premières études (Balfour - 9) chez un hémochromatosique de 49 ans, étudié à deux reprises, concluent à l'absence de l'augmentation de l'absorption du fait d'une incorporation globulaire 6 jours après ingestion réduite à 0,012 % de la dose administrée (60 mg).

Ultérieurement Dubach Callender et Moore (1948) ont montré que la quantité de fer utilisée dans les globules rouges ne pouvait pas toujours être un index vrai de l'absorption de fer. Il est nécessaire de déterminer non seulement le pourcentage de fer ingéré apparu dans l'hémoglobine, mais aussi le pourcentage de fer apparaissant dans les fèces. Le pourcentagede la dose ingérée retrouvé, ni dans l'hémoglobine, ni dans les fèces, reflète la quantité de fer déposée dans les tissus.

Bothwell (1951) chez un hémochromatosique jeune, trouve une incorporation à 1,4 % six jours après ingestion de 34 mg de fer, passant à 4% au troisième mois, et une augmentation considérable du radiofer dans le foie.

Dans une étude ultérieure (30) l'augmentation de l'absorption de fer est retrouvée dans 4 cas d'hémochromatose dont 3 femmes, allant dans un cas jusqu'à 72 % de 20mg de fer ingéré ; l'incorporation est relativement réduite à 3,48 %.

Peterson (197) chez un sujet atteint d'hépatosidérose note une absorption de 44,7 % de 0,03 mg de fer ingéré et une incorporation globulaire de 16,5 %. L'augmentation de l'absorption est notée par Heilmeyer (119) : 30 à 50 % de la dose administrée contre 10 % chez l'homme normal, avec une incorporation globulaire réduite (0,7 au 0,8 %).

Chodos (47 bis), chez deux femmes, constate une absorption de 28et 29,7 % pour une ingestion de 40 mg de fer, 4 à 5 % du fer ingéré sont retrouvés dans l'hémoglobine.

Campanacci (42) constate une absorption de 60,6 % pour une ingestion de 0,01 mg de fer, 6,64 % du fer étant retrouvé dans l'hémoglobine.

Cependant, dans de nombreux autres cas, l'absorption est considérée comme normale (1 cas de Bothwell, 7 cas de Chodos, 3 cas sur 4 de Campanacci).

Ainsi, l'hémochromatosique déjà surchargé en fer, continue d'absorber du fer, sinon toujours en quantité excessive, du moins en quantité normale. Par contre, l'accroissement de l'absorption est inconstante, qu'il s'agisse d'une augmentation au long cours trop discrète pour pouvoir être appréciée par les méthodes d'études actuelles ou qu'il s'agisse d'une absence de trouble de l'absorption au moment où l'exploration est pratiquée.

Les augmentations d'absorption ont été surtout constatées chez les sujets jeunes et chez les femmes.

Dans la plupart des cas, en dehors de ceux de Chodos, la répartition du fer absorbé est différente de celle du sujet normal, le pourcentage du fer absorbé non utilisé pour l'érythropoièse étant beaucoup plus important.

Influence des saignées

L'absorption de fer chez l'hémochromatosique est considérablement augmentée par les saignées, ainsi que le signale Kleckner (146). Entre 63,5 et 88,5 % du fer ingéré sous forme de chlorure de fer sont absorbés par deux hémochromatoses traitées par saignées (Chodos).

L'augmentation de l'absorption persiste après l'arrêt des saignées. Peterson, dans un de ses cas, trouve une augmentation à 21,2 %, trois semaines après l'arrêt des phlébotomies. Chodos, une augmentation de l'absorption à 54,5 % après arrêt des saignées, alors même que le fer sérique est revenu à 120 microg.

L'orientation du fer ingéré chez l'hémochromatosique soumis à des saignées est essentiellement hématopoiétique. 55% et le plus souvent 100 % du fer ingéré est utilisé par l'hématopoièse.

Lorsque l'on compare la répartition du fer après ingestion et après injection au cours de l'hémochromatose, on peut noter une différence de répartition du fer dans l'organisme selon qu'il a été apporté par voie orale ou par voie veineuse en liaison avec la sidérophiline. Alors que le fer injecté en liaison avec la sidérophiline est retrouvé à 50-60 % dans les globules rouges 10 jours après l'injection, lorsqu'il est apporté par voie digestive, moins de 30 % de l'activité absorbée se retrouvent dans les globules rouges (Bothwell - Campanacci). Ainsi, la clearance hépatique du fer est, dans certains cas, plus élevée lorsque le fer a été apporté par la voie digestive que lorsqu'il est injecté sous forme de fer lié à la sidérophiline.

Dans ces cas et dans les conditions expérimentales décrites, il semble que le fer per os ne se comporte pas comme le fer plasmatique lié à la sidérophiline injecté par voie veineuse, fait qu'il serait utile de confirmer.

Il peut être supposé, mais ceci n'est qu'une hypothèse, que dans certaines conditions de surcharge en fer per os, chez des sujets à sidérophiline saturée, le fer plasmatique au niveaude la veine porte n'est pas entièrement lié à la sidérophiline et comporte une fraction de fer non sidérophilinique dont la clearance hépatique est plus importante que pour la fraction sidérophilinique. La courbe plate d'hypersidérémie provoquée per os, autrefois attribuée à un defaut d'absorption chez des sujets dont les stocks de fer étaient comples, reflète en fait la persistance de l'absorption chez un sujet dont la sidérophiline est saturée.

En conclusion, au cours de l'hémochromatose, l'absorption digestive est parfois augmentée, ou bien normale, alors que le sujet présente d'importants stocks de fer. Le pourcentage de fer absorbé retrouvé dans les globules rouges est moindre que chez le sujet normal et le pourcentage de fer absorbé pris en charge par les tissus est plus marqué que chez le sujet normal.

Dans certains cas, le pourcentage de fer accumulé dans les tissus semble plus important lorsque le fer est ingéré que lorsqu'il est injecté par voie veineuse en liaison avec la sidérohiline, encore qu'il soit nécessaire de contrôler cette dernière affirmation.

CHAPITRE III

HEMOCHROMATOSE, ETUDE PATHOGENIQUE.

Dans ce dernier chapitre, nous rappelerons :

1°) les causes connues susceptibles d'augmenter l'absorption digestive du fer et, par conséquent, de conduire à l'hémochromatose.

a- les anomalies du régime alimentaire
b- les troubles erythropoiétiques
c- les troubles du métabolisme tissulaire.

2°) Nous développerons plus particulièrement le problème des hémochromatoses secondaires de l'alcoolique.

La constatation d'hémochromatoses au cours des cirrhoses alcooliques et nutritionnelles a en effet donné naissance à une conception pathogénique particulière de l'hémochromatose primitive, qui consiste à attribuer aux lésions tissulaires hépatiques la responsabilité de la surcharge en fer.

Cette hypothèse s'appuie actuellement sur les travaux de Gillman et de Goldberg et Smith, qui supposent que l'absorption du fer peut être accrue en cas d'atteinte hépatique, soit par lésion mitochondriale, soit du fait de la présence dans le foie d'une substance avide de fer.

Nous avons appliqué les études ferrodynamiques à la cirrhose éthylique, afin de préciser les modifications apportées par les lésions hépatiques de cette maladie au métabolisme du fer.

3°) Nous exposons à la fin de ce travail une méthode simple permettant de localiser et d'étudier la ferritine hépatique.

-:-

1°) CAUSES DE L'AUGMENTATION DE L'ABSORPTION DIGESTIVE DU FER.

La régulation de l'absorption intestinale du fer est une question actuellement en évolution ; il était autrefois admis que l'intestin permettait de règler l'absorption de fer selon les besoins de l'organisme du fait de son contenu en ferritine. Quand la ferritine était saturée, l'absorption était bloquée (bloc muqueux de Granick-1946). Cette théorie s'appuyait sur le fait que l'absorption du radiofer était inhibée chez des chiens auxquels plusieurs heures avant, avait été donnée une forte dose de fer (Hahn - 112 bis). Cependant, il a été ultérieurement démontré que ce blocage de l'absorption était partiel, transitoire, persistant seulement 3 h dans les déficits en fer et 6h chez les sujets normaux, et que dans les conditions physiologiques habituelles, les quantités de fer absorbées sont trop petites pour saturer l'apoferritine intestinale (Brown, 36 bis, 36 ter). Lastley et Wohler (1957) en ont apporté la preuve en montrat que l'absorption du fer ne dépendait pas du taux de concentration intestinale de ferritine. Cette critique du bloc muqueux et l'étude de l'absorption du fer ont permis d'éclairer la pathogénie d'un certain nombre d'hypersidéroses. L'augmentation de l'absorption du ferpeut survenir dans plusieurs conditions dont la plupart expliquent en partie les hypersidéroses secondaires, mais non pas actuellement l'hémochromatose primitive.

a- Anomalies du régime alimentaire

L'augmentation de l'absorption est constatée lors d'un excès d'apport de fer par voie digestive.

Smith et Pannacciulli (224), donnant des doses progressives de sulfate ferreux marqué (0,001 à 300 mg), constatent que certes le pourcentage de fer absorbé diminue lorsque la dose augmente (de 33% pour 0,001 mg à 12,6 % pour 100 mg) mais que quantitativement, l'absorption augmente quand la dose ingérée augmente.

Bothwell et Pirzio-Biroli (204) constatent une absorption de 2 mg/20mg de fer per os, et de 8 mg/400 mg per os.

Hallberg et Solvell (113 bis) constatent une absorption de 0,5 mg de fer pour un apport de 10 mg, de 2 mg pour 40 mg, de 4 à 5 mg pour un apport de 150 mg de fer ; l'absorption se produit en deux phases, rapide dans les 2

à 4 premières heures puis lente, en provenance probablement du fer stocké dans la muqueuse intestinale.

Dans un cas, lors d'une perfusion digestive continue de 50 mg de fer par heure, Solvell a mis en évidence une augmentation de la sidérémie au delà de la saturation de la sidérophiline et conclut que lorsque de fortes doses de fer sont utilisées dans les expériences d'absorption, le fer peutêtre absorbé et transporté sous une forme non physiologique (113 bis).

Cet apport accru de ferest sans doute en partie à l'origine

- de l'hypersidérose des Bantous, leur alimentation comportant près de 300 mg de fer par jour
- d'hypersidéroses médicamenteuses
- de certaines hypersidéroses bretonnes (153), d'autant que des études récentes ont révélé la forte teneur en fer de certains vins (5).

Certains facteurs favorisent l'absorption du fer, ainsi les régimes pauvres en phosphore et en calcium. Il est par ailleurs connu que l'absorption du fer se fait sous forme de fer réduit, et que les agents réducteurs, acide ascorbique, tocophérol, groupe SH des protéines favorisent l'absorption du fer.

L'étude du régime de l'hémochromatosique, quand elle a été faite, n'a pas montré une alimentation particulièrement riche en fer. L'ostéoporose, dont la fréquence chez l'hemochromatosique a été récemment soulignée (64 - 187) ne semble pas dûe à un déficit d'apport phospho-calcique associé à la surcharge en fer, mais au déficit androgénique (64 - 187).

Les essais de "régime pauvre en fer" ne donnent aucun résultat. Il est vrai qu'il est impossible de supprimer le fer de l'alimentation et que les regimes riches en calcium et en phosphore ne semblent guère pouvoir constituer un traitement de l'hypersidérose installée.

b- Troubles de l'érythropoièse

1°/ L'augmentation de l'absorption du fer dans les anémies hypochromes par manque de fer, connue depuis Hahn, peut être en partie attribuée à l'hypoxie anémique. Depuis il a été prouvé (181) que l'augmentation de l'absorption du fer peut être sous la dépendance du seul accroissement de l'érythropoièse, en dehors même d'anémie.

Ainsi, deux chiens sont rendus anémiques par phlébotomie, et plusieurs jours plus tard, la transfusion de leurs propres globules corrige l'anémie produite. Il y a donc stimulation de l'érythropoièse avec restauration de la mase globulaire ; nénamoins, l'absorption de radiofer est plus importante qu'elle n'a été durant une période de contrôle. L'accroissement de l'absorption intestinale chez l'hémochromatosique saigné et non anémique appartient à un mécanisme analogue (Moore 1957 - 181).

2°/ L'augmentation de l'absorption se produit également lorsque l'érythropoièse est inefficace, anémie hémolytique, sickle cell, anémie de Biermer, anémie réfractaire hypersidérémique à moelle riches, dont certains cas peuvent être améliorés par la pyridoxine (4 - 138 - 239). Ces cas ont fait l'objet de plusieurs revues récentes dans la presse française et étrangère (43 - 46 - 57 - 141 - 143). L'hémochromatose peut compliquer l'anemie, la surcharge en fer apparaissant même en dehors de transfusion ou dépassant la quantité de fer fournie par les transfusions.

L'étude ferrodynamique donne des résultats bien différents de ceux de l'hémochromatose primitive en montrant l'orientation érythropoïétique du fer injecté :

L'accroissement du renouvellement plasmatique est plus important (Caroli, 1957 - Justin Besançon 1961) jusqu'à 8 à 10 fois la normale (Jones, 138 - Vuylsterke, 239) et ceci alors même que le sujet présente des stocks de fer importants.

Le T 1/2 est souvent très court.

Un tel aspect témoigne de l'accroisssement des échanges entre fer médullaire et fer plasmatique, c'est à dire du pool labile de fer intramédullaire (érythropoièse potentielle).

L'incorporation est basse temoignant de la diminution de l'érythropoièse efficace.

L'augmentation du fer dans les réserves s'explique par l'augmentation de l'absorption secondaire à un trouble hématologique et par les transfusions lorsqu'elles ont été nécessaires.

Cette augmentation de l'absorption oriente et maintient dans les tissus le fer recircuité dans le plasma à partir du pool labile intramédullaire et/ou le fer provenant de l'accroissement de la destruction des globules rouges.

3°/ L'augmentation de l'absorption du fer dans les anemies aplastiques chronique à moelle désertique reconnait un mecanisme différent, probablement l'hypoxie anemique. En pratique, la surcharge en fer est en majeure partie d'origine transfusionnelle (34). Lorsque l'évolution est prolongée, il peut apparaître une hemochromatose transfusionnelle. Là encore, l'étude ferrodynamique donne des résultats bien différents de ceux constatés au cours de l'hemochromatose idiopathique (32 - 99 - 226 - 243) en montrant l'association à la surcharge en fer d'une suppression de la fonction érythropoiètique.

Le renouvellement plasmatique est le plus souvent diminué du fait de la suppression de toute fonction érythropoiètique, les périodes de disparition sont souvent très allongées de l'ordre de 200', pouvant dépasser 500'. L'augmentation des stocks de fer chez ces sujets dont l'hématopoièse est supprimée, est l'élement dominant susceptible d'influencer les études ferrodynamiques.

La faible importance du renouvellement plasmatique, l'allongement considérable du T 1/2 en dépit de stocks de fer souvent importants, rendent bien compte dela lenteur des échanges entre fer tissulaire et fer plasmatique chez ces sujets à moelle désertique.

Comme dans l'hémochromatose primitive, il existe une hypersidérémie, une sidérophiline saturée, un allongement de T 1/2 et une augmentation des stocks de fer tissulaire.

Le problème dominant reste l'atteinte médullaire, dont témoigne la diminution du renouvellement plasmatique, et le traitement nécessaire, les transfusions, tout en les maintenant en vie, ne peuvent qu'acrroître les stocks de fer.

Dans tous ces cas d'hemochromatoses secondaires, l'element dominant est l'atteinte hématopoiètique, qu'il s'agisse d'anémie à moelle riche ou d'anémie aplastique. L'augmentation de l'absorption digestive particulièrement nette en cas d'anémie à moelle riche est secondaire, et l'hypersidérose est encore accrue par les transfusions nécessaires.

4°/ Un des facteurs parfois incriminé dans l'accroissement de l'absorption de fer dans certaines anémies, et en particulier dans les anémies par carence en fer est l'accroissement du taux de sidérophiline circulante. On constate en effet dans les anemies hypochromes par carence en fer, cas où la mobilisation des stocks de fer pour les besoins érythropoiètiques a été maximum des taux élevés de sidérophiline circulante. L'accroissement de la mobilisation des réserves de fer et de l'absorption intestinale de fer à destinée érythropoiètique s'associe dans ce type d'anémie à l'augmentation de la sidérophilinémie.

Les perfusions de sidérophiline, en dehors de toute anemie, augmentent également l'absorption de fer comme l'a montré Solvell chez l'homme (225) et Hyde chez l'animel (131).

Un tel processus n'est pas en cause dans l'hémochromatose, où l'augmentation de l'absorption intestinale se produit alors que la sidérophiline circulante est diminuee et saturée par le fer, phénomène encore plus net lors que l'hémochromatosique est traité par saignee puisque l'absorption intestinale s'accroit encore alors que la siderophilinemie n'augmente pas de façon nette, et continue d'être saturée par le fer en provenance des réserves.

Il pouvait cependant être supposé que la sidérophiline de l'hémochromatosique possédait une structure particulière, la rendant susceptible de capter plus aisément le fer d'origine digestive. L'immunoélectrophorèse et l'électrophorèse sur gel d'amidon ne nous ont cependant pas permis de saisir une différence qualitative entre la sidérophiline de l'hémochromatosique et celle du sujet normale.

Le seul processus susceptible d'augmenter les échanges entre fer plasmatique et fer tissulaire est l'existence dans l'hémochromatose d'une sidérophiline saturée, la quantité de fer échangé entre sidérophilineet tissu étant d'autant plus importante que la sidérophilineest saturée comme le montrent les expériences in vitro de Jandl (135). Par contre, la saturation de la sidérophiline ne favorise nullement l'absorption du fer. L'augmentation de l'absorp-

tion n'a été démontrée que lorsque l'augmentation de la sidérophiline circulante portait sur la sidérophiline non saturée? Tout au plus, la saturation de la sidérophiline peut favoriser l'apparition de fer non lié à la sidérophiline plasmatique en cas de surcharge brusque en fer.

L'augmentation de l'absorption digestive constatée chez les hémochromatosiques saignés, montre que la muqueuse intestinale de ces sujets peut répondre au même stimulus que celle du sujet normal. Le traitement par saignées permet cependant de négativer la balance du fer. Il ne semble pas que la sidérophilinémie s'accroisse, dans ces cas du moins, tant que les stocks de fer restent importants. Il peut donc être affirmé que le trouble permettant l'accroissement de l'absorption du fer dans l'hemochromatose porte sur l'absorption, mais ne modifie pas la régulation de cette absorption. L'absorption du fer dans l'hamochromatose se fait à un niveau plus élevé, et peut répondre aux mêmes stimulus qui modifient l'absorption chez le sujet normal.

c- Trouble du métabolisme tissulaire et absorption digestive du fer.

Il est bien connu que le stockage du fer se fait sous forme de ferritine(14 - 15 - 16 - 176 - 177 - 212 - 213 - 217) et parfois d'hydroxyde de fer (212).

Pour Mazur, le niveau des échanges entre fer plasmatique (sidérophiline) et fer tissulaire (ferritine) est sous la dépendance du métabolisme oxydatif tissulaire. L'apoferritine peut prendre le fer sous forme de fer ferreux, la ferritine ne garde le fer que s'il est transformé en fer ferrique; pour être liberé de la ferritine, le fer doit passer à l'état ferreux. Ces réactions sont facilitées par des agents oxydo-réducteurs, tel l'acide ascorbique, qui avec l'A.D.N. favorise l'incorporation du fer sidérophilinique dans la ferritine, telle la xanthine oxydase qui favorise la libération du fer de la ferritine et dont le taux est abaissé lorsque le contenu en fer du foie augmente(177,180). Pour Richter, les mitochondries, et en particulier des mitochondries spécialisées (sidérosomes) ont, dans certaines conditions, un rôle important dans la formation de la ferritine, du fait de leur richesse en enzymes oxydatifs.

L'influence du métabolisme tissulaire sur l'absorption digestive du fer est soulignée par un fait et a donné lieu à deux types d'hypothèses qui sont fondées essentiellement sur les rapports entre lésions hépatiques et hémochromatose. Nous ne ferons que signaler l'hypothèse de

Taylor qui, en se fondant sur l'hypersiderose des animaux pancréatectomisés, attribue aux lésions pancréatiques la responsabilité de l'hypersidérose.

1°/ L'hypoxie intestinale, favorise certainement l'absorption intestinale de fer. Cette théorie défendue dès 1949 par Granick, a été confirmée par les experiences in vitro de Dowdle (68 bis) ; le transfert de fer par la muqueuse intestinale est augmenté par l'anaérobiose. Mendel(178bis)constate in vivo, l'augmentation de l'absorption intestinale de fer chez des rats soumis à l'hypoxie non anémique.

2°/ Pour Gillman (101-102), l'absorption du fer est règlée par le niveau des enzymes tissulaires contenant du fer : au cours de la cytosidérose nutritionnelle des bantous, la lésion la plus précoce siège dans la mitochondrie hépatique ; l'altération mitochondriale s'associe à une diminution de l'activité de l'ensemble des enzymes mitochondriaux et en particulier des enzymes contenant le fer. L'altération mitochondriale conduirait à la formation d'hémosidérine, et déterminerait une anoxie qui favoriserait l'absorption du fer. L'accumulation du fer serait donc sous la dépendance de troubles de la vitesse de synthèse et de destruction des enzymes contenant du fer au niveau du foie.

3°/ Pour Goldberg et Smith (1960), l'augmentation de l'absorption du fer pourrait être en rapport avec l'augmentation de la fixation du fer par le foie du fait de la presence d'une "haptosidérine", polypeptide qui serait analogue au polypeptide liant le cuivre au cours de la maladie de Wilson.

Ces théories donnent une assise nouvelle à la notion ancienne d'avidité tissulaire pour le fer, telle que la défendait Sheldon et pour laquelle Harvier a avancé des arguments histologiques.(116bis).

Il faut cependant noter que Bessis (1959) n'a pas trouvé de rapports entre les molecules de ferritine hépatique et les mitochondries dans les cas d'hémochromatoses qu'il a examinés au microscope electronique. Ce n'est que dans un seul cas qu'il a pu mettre en évidence une molécule de ferritine à l'intérieur d'une mitochondrie.

D'autre part, pour Goldberg(104) l'existence d'une grande quantité de fer dans le foie favorise l'altération des processus oxydatifs, et rend le foie beaucoup plus susceptible aux différentes agressions, en particulier nutritionnelle.

En France, le problème de la responsabilité d'une atteinte hépatique dans la déposition de fer dans le foie repose sur la notion d'"hemochromatose secondaire des alcooliques". Après avoir brièvement rappelé cette affection, nous exposerons les résultats des études ferrodynamiques que nous avons pratiquées chez des sujets à foie lésé, afin de déterminer les modifications apportées par l'atteinte héoatique des cirrhoses alcooliques sur le devenir du fer plasmatique.

Nous exposerons ensuite les résultats fournis les autoradiographies électrophorèse sur gel d'amidon d'homogénat de foie, marqué par le 59 Fe dans l'hémochromatose et dans la cirrhose éthylique.

2°) CIRRHOSE ALCOOLIQUE.- Ses rapports avec l'hémochromatose.

Nous verrons successivement :

A/ La notion d'hémochromatose secondaire des alcooliques

B/ Les résultats des études ferrodynamiques au cours de la cirrhose éthylique.

-:-:-

A/ HEPATOSIDEROSE, CIRRHOSE ALCOOLIQUE ET HEMOCHROMATOSE.

Les difficultés du diagnostic entre une hemochromatose primitive (surtout quand son tableau est incomplet) et certaines cirrhoses communes accompagnées de pigmentation cutanée et de sidérose hépatique, sont souvent très grandes.

Elles ont conduit quelques auteurs à affirmer qu'entre la cirrhose bronzée et la cirrhose éthylique simple, il n'existait aucune différence de nature, mais qu'il s'agissait de deux formes ou deux stades d'un même processus morbide, le trouble du métabolisme du fer étant commun aux deux affections, plus accusé seulement dans l'une que dans l'autre.

1°/ Cliniquement, la pigmentation avec augmentation de la mélanine cutanée, l'atrophie testiculaire sont considérées comme fréquentes dans la cirrhose. Le diabète est 2 à 3 fois plus fréquent dans la cirrhose que chez les sujets témoins. Il faut cependant noter que les conditions de survenue et le type du diabète du cirrhotique, sont assez différents de ceux de l'hémochromatosique (J.C MOT - 181 bis). D'ailleurs, la majorité des cirrhotiques diabètiques n'ont pas d'hemochromatose. Bloodworth, sur 1067 cirrhoses et 807 diabètes, trouve 62 cas d'association (7,5 % des diabètiques et 5,6 % des cirrhotiques) dont seulement 9 cas d'hémochromatose.

2°/ Le fer sérique est souvent modérément élevé dans les cirrhoses alcooliques, en dehors de toute hémorragie digestive ou de toute transfusion récente (Fauvert-81). La sidérémie moyenne dans 70 cas de cirrhoses (Fauvert, Auzépy - 6 bis) est de 162 microg. et de 1/4 des cas a une sidérémie supérieure à 200 microg %. Cependant, la sidérémie donne des résultats discordants selon les auteurs (Auzépy) et l'épreuve d'hypersidérémie provoquée par voie veineuse donne des résultats voisins de ceux obtenus chez les sujets témoins (Scholl et Weinmann - 6bis) Gitlow et Beyers - 104bis).

La capacité de fixation en fer est généralement abaissée et son étude après charge orale, révèle que son abaissement s'accentue au cours de l'épreuve (Klein et Schmitt - 6 bis).

Ainsi, la pigmentation, l'hypogonadisme, les troubles du métabolisme sucre, la sidérémie élevée avec sidérophiline circulante abaissée, sont des signes assez fré-

quents au cours de la cirrhose éthylique, et leur conjonction peut aboutir à un tableau assez spécial, parfois appelé cirrhose pigmentée.

Dans la grande majorité de ces cas, l'analyse des signes cliniques, biologiques, histologiques, l'allure évolutive permettent de différencier nettement ces cas de cirrhoses pigmentées de l'hémochromatose vraie.

Sur 240 cas de cirrhoses, Cachin (41 bis) souligne que le diagnostic d'hémochromatose ne peut être envisagé avec vraisemblance que dans 11 cas (4,5 %). Ces sont ces cas qui méritent le nom d'hémochromatose secondaire des alcooliques ; leur aspect clinique a été exposé par Cachin (39) et Andre (4). En pratique, elles se différencient des hémochromatoses primitives par les antécédents d'éthylisme, la prédominance des signes cliniques et biologiques de cirrhose, la plus grande rareté des autres manifestations cliniques. Certains auteurs élargissent encore le cadre des hémochromatises secondaires en y incluant les hémochromatoses présentant des antécédents d'éthylisme ou de malnutrition soit 20 à 68 % des cas d'hémochromatose.

3°/ En fait, la notion d'hypersidérose des éthyliques et les arguments attribuant la sidérose tissulaire aux lésions hépatiques reposent avanttout sur des constatations histologiques.

"La rétention ferrugineuse" au cours de la cirrhose hépatique, ainsi que l'a dénommée Even dans sa thèse est connue de longue date des auteurs français et étrangers (Castaigne 1906 - 201, Simmonds 1909 - Potter et Milne 1912 - 247 ter, Even - 78, Harvier et coll. 1953 - 116 bis Weill 1954 , Caroli et Etève - 44, Cachera et Darnis 1956 38 bis).

Les études de Cachin et coll. (39 - 40 - 41 - 41 bis) de Pirart et coll. (201), de Zimmerman et coll (247 ter) ont récemment fait le point de la question. Pour Cachin (41 bis), la sidérose hépatique se rencontre dans 48,6 % des cirrhoses alcooliques (240 cas), 52,3 % des précirrhoses alcooliques (84 cas), 34,6 % des éthyliques à foie normal (104 cas). Pour Pirart (201) l'hémosidérine est retrouvée dans le 1/4 des cirrhoses alcooliques (118 cas), la moitié des cas de cirrhoses post-nécrotiques (31 cas). Pour Zimmerman (247 ter), il existe une sidérose dans 37,6 % des cirrhoses de Laennec ou post-nécrotique (93 cas) dans 50 % des cas de cirrhoses graisseuses (120 cas). Ainsi la sidérose hépatique est présente dans le 1/3 ou la moitié des cas de cirrhose alcoolique, fait également signalé par Rather 1956 (211).

Herbut et Tamachi, dans une étude anatomique [illegible], portant sur 60 cas de cirrhose avec fibrose du pancréas, distinguent 6 stades progressifs, qui vont de la cirrhose du foie sans dépôt de pigment ferrugineux et sans diabète, à la grande hémosidérose diffuse avec cirrhose et diabète dont les lésions rappellent celles de l'hémochromatose idiopathique (121 bis).

R.A. Macdonald, G. Kenneth et Mallory définissent l'hémochromatose à partir de 4 critères histologiques (170)

- cirrhose portale
- sidérose des cellules parenchymateuses du tissu connectif et de l'épithélium des canaux biliaires,
- fibrose et hémosidérose pancréatiques,
- sidérose parenchymateuse dans d'autres organes du corps.

Lorsqu'un ou plusieurs de ces critères manquent, il s'agit d'hémosidérose simple ou avancée. Sur les 57 cas d'hémochromatose ainsi isolés, ils remarquent dans 68 % des cas une histoire d'alcoolisme ou de malnutrition et un gros foie, un diabète dans 30 % des cas. Ils concluent : l'hémochromatose idiopathique est une variante de la cirrhose nutritionnelle dans laquelle les mêmes facteurs diététiques sont responsables à la fois de la cirrhose et de la surcharge en fer.

Ils semblent acquis d'après ces travaux et ceux d'autres auteurs (Finch, 88 - Bell, 11 bis) que l'analyse histologique d'un foie surchargé en fer ne permet pas de différencier les lésions hépatiques de l'hémochromatose de celles des cirrhoses éthyliques ou nutritionnelle, et que les antécédents de malnutrition ou d'éthylisme sont plus ou moins fréquemment notés dans ces cas d'hémochromatose histologiquement définie.

Cependant, la fréquencede la sidérose des cirrhotiques n'est que modérement augmentée, lorsqu'elle est comparée à celle des sujets non alcooliques, présente dans 32, 6 [illegible] des cas de Cachin, 32 % des cas de Zimmerman (247 bis).

Elle n'est pas constatée par tous les auteurs. Pour Popper (143), contrairement à une opinion répandue, la fréquence de la sidérose hépatique, dans les cas de cirrhose sélectionnée au hasard est faible. Sur 300 cas de cirrhose, le nombre de cas sans fer hépatique colorable s'élevait à 280. Les 20 cas de cirrhose avec excès de fer étaient de type septal diffus avec transformation graisseuse d'origine alcoolique et s'associait à une anémie.

D'autre part, la sidérose de la cirrhose alcoolique est le plus souvent modérée. Pour Pirart (301), dans au cun des cas, la surcharge pigmentaire n'atteignait la densité de celle qu'on observe dans l'hémochromatose vraie. Les cas susceptible de poser une difficulté diagnostique histologique avec l'hémochromatose s'élèvent à 8 % pour Lereboullet et Cachin, à 8 cas sur 116 pour Zimmerman.

Les rares cas où des ponctions-biopsies ont permis d'établir la precession de la cirrhose sur l'hémosidérose montrent que la déposition tissulaire de fer peut être rapide (38 bis), en 2 ans dabs le cas de Caroli et Etève (44) Il est possible que cette rapidité de l'accumulation de fer rende compte d'une symptomatologie endocrinienne et cardiaque moins nettement affirmée que dans l'hémochromatose primitive.

De cette revue de la littérature, ilressort que des cas d'hémochromatose présentant des caractères cliniques et surtout histologiques analogues à ceux des hémochromatoses primitives évoluées, peuvent se voir au cours de la cirrhose éthylique. Quoique représentant une faibleproportion par rapport aux cirrhoses, (4,5 pour Cachin) elles seraient assez fréquentes en comparaison de la fréquence des hémochromatoses primitives. L'existence de l'hémochromatose des Bantousn et la mise en évidence recente de cas d'hémochromatose secondaire à une hépatite aiguë élargit ce cadre étiologique, et il est possible de parler d'hémochromatose secondaire à une atteinte hépatique.

Nous insistons cependant sur le fait que si la plupart des cirrhoses s'associe à des anomalies nutritionnelles, hépatiques ou pancréatiques, il n'est qu'un faible pourcentage des cas qui s'associent à une surcharge en fer suffisamment importante pour faire envisager le diagnostic d'hémochromatose. Il faut donc bien admettre dans ce cas que le trouble du métabolisme du fer est réalisé par une atteinte particulière qui n'est pas le fait de la majorité des cas de cirrhoses alcooliques.

Il est néanmoins certain que si l'hémochromatose vraie est rare chez le cirrhotique, la sidérose hépatique y est assez fréquente dans certaines séries étudiées. La fréquence de cette sidérose tissulaire chez le cirrhotique est pour Mac Donald un argument qui lui fait considérer l'hémochromatose idiopathique comme une variante de la cirrhose portale : "Il y a quelque chose dans la cirrhose ou dans ses stades évolutifs qui détermine une absorption anormale ou une liaison tissulaire du fer".

Nous avons cherché à mettre en évidence l'influence de l'insuffisance hépatique sur les études ferrodynamiques en étudiant 6 cas de cirrhoses éthyliques et 1 cas de précirrhose.

A/ ETUDE FERRODYNAMIQUE AU COURS DE LA CIRRHOSE ALCOOLIQUE

Sujets étudiés (Tableau XVII)

Parmi les cas de cirrhose que nous présentons, seuls les cas de Chap. de Pe. et de Men. se rapprochent de l'aspect décrit sous le nom d'hépatosidérose des éthyliques du fait de leur pigmentation cutanée et de l'existence de dépôt de fer dans le foie. Notre but étant essentiellement d'étudier l'influence d'une atteinte hépatique fonctionnelle et anatomique nette sur la dynamique du fer injecté, nous avons joint les cas de Rep., de Ma. et de Chou. Chez Rep., il s'agissait d'un ictère grave ; Ma. était porteur d'une cirrhose anascitique alcoolique typique ; Chou. présentait l'association d'une cirrhose alcoolique sans surcharge en fer à la ponction biopsie hépatique et d'une insuffisance endocrinienne en particulier surrénale analogue à celle décrite dans les cas d'hémochromatose.

Chez Ler. le problème clinique est dominé par une tuberculose pulmonaire associée à un éthylisme chronique ayant entrainé une crise de délirium tremens, l'atteinte hépatique se réduit à une discrète augmentation des beta et des gamma-globulines, à une sclérose discrète périportale avec sidérose discrète à la ponction-biopsie.

Aucun de ces cas ne présentait de diabète.

Résultats de l'étude ferrodynamique dans la cirrhose alcoolique. (Tableau XVIII)

Au cours de la cirrhose éthylique, la période de disparition du fer du plasma est normale ou diminue, 87' (50 - 125) dans les 6 cas. Dans un seul cas, elle était à 125'.

EPREUVES HEPATIQUES USUELLES DANS 6 CAS DE CIRRHOSE ETHYLIQUE, AU COURS D'UN ETHYLISME

Cas	Alb. g/oo	Glob g/oo	α1-α2 en pourcentage par rapport aux protéines	β	γ	Thymol Unité Verne	Kunkel zinc UV	Gros	Cholestérol en g o/oo estérifié	total	Bilirubine totale en mg. o/oo	Taux de prothrombine %
Rep.	16	60,9	9,4	23,6	46	44,8		0,75	0,87	1,20	75,4	23
Perfusion alb.	30	60,2	9,7	19,5	37			1,5				
Menn.												
- Juin	27	47	4-7	20	38,5		200 UM	2			47	76
- Sept.	30	40					190 UM	1,9			30	
Magn.	32	46	11,2	12,6	22,8		25,5		1,19	1,71	0,3	86
"											3,5	
Chou.	33	41				12,2			0,48	1,25		58
"						20,4						
Cha.												
5/9/60	28	50				36	45	1,5	1,12	2,18	90	42
9/1/61	32	48	6-9		53	70			1,54	3,07	53	
16/11/61	37	45	4-10		49							
Pen.	25	39	15	19,5	26	18,3UM	32,8		2,22	4,23	20	84
Ler.	46	38	16	16	12,3		13,6		1,42	2,05	8,7	76

TABLEAU XVII

ETUDES [illegible] DANS 6 CAS DE CIRRHOSE ETHYLIQUE, CHEZ UN ETHYLIQUE

Cas	Particularités cliniques	N	Fer dans le foie	Fer sérique en µg%	Radiofer non lié à la sidérophiline plasmatique % de la dose injectée	T 1/2 en min	Renouvellement du fer plasmatique en mg/24h	en mg % sang total /24h	Incorporation globulaire en % à partir du plateau de Ri	de Ac
Rep.	Ictère grave ascite	3,9	absent	250	45	80	84	1,9	10	18
Men.	Ascite Tuberculose probable	3,8	sidérose ++	120	0	105	18	0,6	60	60
Ma.	cirrhose anascitique	4,3	sidérose +	90	0	50	52	1	100	100
Chou.	Cirrhose anascitique Insuffisance surrénale Lichen plan	4,9	absent	250	0	125	60	1,1	100	100
Cha	Cirrhose anascitique Anémie transfusions	2,6	sidérose ++	150	0	72	71	1,4	90 (7e j)	90
Pe.	Cirrhose anascitique Coma Flapping	4	sidérose	190	43	90	63	1,26	50	88
Ler.	Délirium tremens tuberculose	4	sclérose sidérose discrètes	180	0	46	115	2,3	100	100

TABLEAU XVIII

Le renouvellement global du fer plasmatique est en moyenne à 1,2 mg/100 ml de sang total (0,6 - 1,9) et 56 mg/24 h (18 - 84). Il est nettement accru dans 4 cas (Rep. Chou. cha. et Pe).

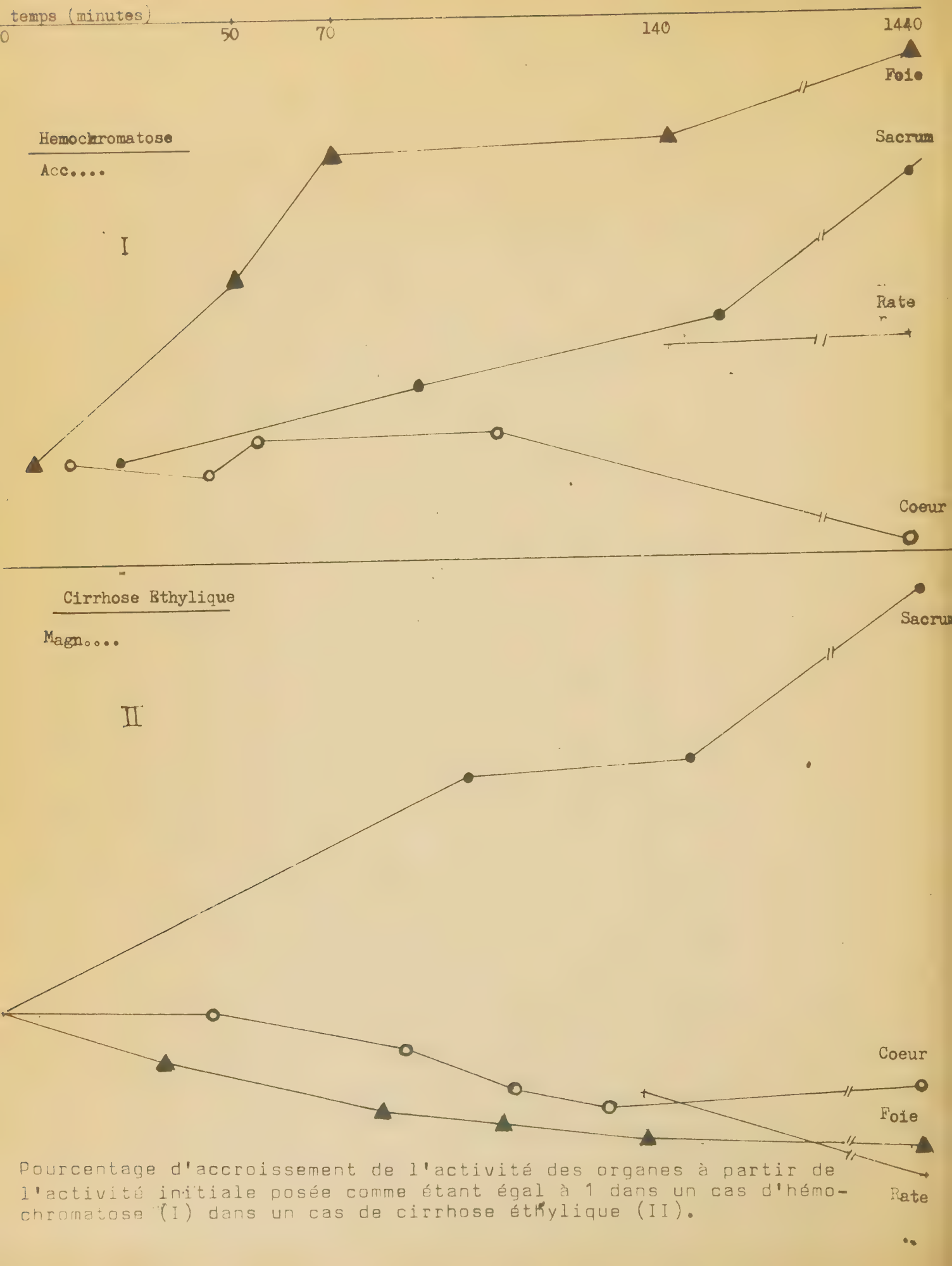
L'incorporation est à 90 - 100 % dans 3 cas et l'ensemble du fer disparaissant du plasma estdonc retrouvé dans les globules rouges ; il existe donc une augmentation de renouvellement globulaire du fer dans ces cas

Dans le cas de Pe., l'incorporation Ri est à 50 %, l'incorporation Ao à 88 %.

Dans les deux cas de cirrhose ascitique, l'incorporation est basse, effondrée dans le cas de Mme Rep. atteignant à peine 20 % de l'activité injectée, supposée liée à la sidérophiline plasmatique.(Fig. 21)

Les mesures externes pratiquées dans 5 cas (Men., Ma., Chou., Cha., Pe.) montrent l'orientation du fer plasmatique injecté vers les organes érythropoiétiques. L'augmentation de l'activité sacrée du 1er jour en pourcentage par rapport à l'activité initiale posée comme étant égale à 1, dépasse 1,8 à la 1ère heure et peut atteindre 2,6. L'activité hépatique décroit parallèlement à l'activité cardiaque dans 4 cas sur 5, si bien que le rapport foie/coeur au 1er jour et les jours suivants est aux environs de 1. Dans un seul cas, celui de Pe., il pouvait être noté une légère accumulation de radiofer hépatique avec un pourcentage d'augmentation du rapport foie/coeur à 1,2 pour un rapport foie/coeur 10' après l'injection posée comme étant égale à 1. (Fig. 22 - 23)

Nous ne ferons que citer les résultats obtenus chez Ler. : le renouvellement important associé à l'incorporation à près de 100 % sans accumulation hépatique est en rapport avec les modifications du métabolisme du fer en-



Pourcentage d'accroissement de l'activité des organes à partir de l'activité initiale posée comme étant égal à 1 dans un cas d'hémochromatose (I) dans un cas de cirrhose éthylique (II).

nement médullaire compensateury ou au contraire et plus rarement une hypoplasie médullaire au même titre que s'il existe d'importants désordres protidiques. Elles sont au contraire nécessaires lorsque l'hypersidérose est le signe dominant.

Autrement dit, la détermination au cours d'une hémochromatose de l'importance des désordres hépatiques et érythropoiétiques est beaucoup plus importante pour les indications thérapeutiques que le caractère primitif ou secondaire de la surcharge en fer.

PROTEINES TISSULAIRES FIXATRICES DU FER ET HEMOCHROMATOSE.

-:-:-

Cette étude a été faite dans le service du Professeur Derot, en collaboration avec le Dr de Grouchy, et à partir de la technique d'étude des protéines tissulaires par électrophorèse sur gel d'amidon que M. de Grouchy a mise au point et exposée dans le Revue Française d'études cliniques et biologiques (1960). Cette technique permet d'obtenir un diagramme caractéristique des protéines contenues dans des homogénats de foie.

Techniques

Les fragments de foie ont été prélevés deux heures après le decès, immédiatement congelés à -20°, puis broyés dans un mixer avec une quantité égale de sérum physiologique. Le broyat est centrifugé à 15.000g en centrifugeuse réfrigérée et le surnageant est seul utilisé. Le Cl3 59Fe a été directement ajouté au surnageant au taux de 10 micro curies de fer par ml, soit un peu moins de 4 microg. de fer.

L'électrophorèse en gel d'amidon est faitesuivant la technique décrite par Smithies et modifiée par Poulik, en tampon tris de pH 8,6. La vitesse de migration des proteines hepatiques a été comparée à celle des protéines sériques. La migration achevée, le gel est séparé dans le sens sagittal, et l'autoradiographie est obtenue après 15 à 20 jours d'exposition d'une des tranches du gel sur un filin Sécurix. L'autre tranche du gel est colorée par l'amidoschwartz.

Résultats

Plusieurs échantillons sont mis à migrer sur le même gel : sérum humain normal, surnageant d'homogénats de foie normal, de foie cirrhotique, de foie d'hémochromatose (Fig 25).

Figure 25

Fractionnement des protéines sériques (S) et des protéines solubles du foie (H) par électrophorèse sur gel d'amidon. (Technique De GROUCHY - coloration : amidoschwartz).

H : foie normal
H_1 : foie d'hémochromatose
H_2 : foie de cirrhose de Laenn

Figure 26

Autoradiographies d'électrophorèses sériques (S) et hépatiques (H) sur gel d'amidon, après marquage des protéines ferrofixatrices par le 59Fe.
Mise en évidence des bandes d'activité hépatique F et F1 différentes de la bande d'activité sérique Tf.

L'autoradiographie montre au niveau du sérum une zone d'activité, nettement déssinée, correspondant à la bande Tf et traduisant la presence de siderophiline marquée Dans quelques cas, l'existence d'une zone d'activité, plus reduite et plus diffuse, est perceptible à l'origine et correspond à du fer inorganique.(Fig. 26 - 27).

Au niveau de la zone de migration des surnageants de foie, l'autoradiographie montre une bande intense et bien limitée qui migre approximativement à mi-chemin de l'origine et de la bande Tf du serum.(Fig. 26 - 27)

Il est nécessaire d'utiliser des repères pour localiser sur le gel l'image autoradiographique, en effet, l'autoradiographie correspond à la taille du gel non coloré, et le gel se rétrécit lorsqu'il est colore. Les repères peuvent être la bande de beta-globuline et l'origine.

En utilisant ces repères, il peut être montré que la bande autoradiographique hépatique correspond à une bande nettement définie, que nous avons distinguée des autres fractions protéiques hepatiques par la lettre F.

Lorsque l'exposition a été bonne, il est possible de distinguer une bande F_1 plus discrète, en arrière de **F.** Cette bande F_1 répond à plusieurs bandes protéiniques détectables sur le gel colore.(Fig. 26)

Nous n'avons pas mis en evidence de zone d'activité au niveau de Tf dans les homogénats de foie, ni d'autre niveau d'activité en dehors de la présence dans quelques cas d'une activité légère et diffuse à l'origine.

Il semble logique d'affirler que la bande F correspond à la ferritine car :

- la bande autoradiographique nettement délimitée correspond de façon précise à une fraction protéique définie ;
- le niveau de la migration est celui d'une protéine à poids moléculaire elevé.

La présence d'une deuxième fraction F_1 est probablement d'autres fractions mises en évidence par le gel coloré, mais non discernables à l'autoradiographie, est compatible avec l'hypothèse que la ferritine n'est pas une protéine unique.(25 - 26).

En comparant les différents échantillons de foie, nous ne trouvons pas de différence dans le niveau de migration de la bande F dans l'hémochromatose, la cirrhose ou le foie normal.

La bande F des gels colorés est plus intense dans le foie d'hémochromatose que dans les autres foies. L'augmentation de la bande F dans le foie de l'hémochromatose est particulièrement nette lorsque son intensité est comparée à celle de la bande albumine. La bande F est aussi faible que la bande albumine dans le foie cirrhotique, et moins nette que l'albumine dans le foie normal.

Par l'étude autoradiographique de la migration des homogénats de foie marqués par le fer, nous pensons apporter un moyen pratique d'étudier la ferritine et ses variations physiologiques génétiques et pathologiques.

L'utilisation de microtechnique permettra bientôt d'étendre le champ de cette étude en rendant possible l'utilisation électrophorétique des fragments retirés par ponction-biopsie hépatique.

Les études concernant la ferritine au cours de l'hémochromatose sont rares.

Discussion

Granick (106 - 107) examine le tissu d'un cas typique d'hémochromatose (cirrhose du foie, fibrose du myocarde) : "il existe des cristaux de ferritine dans la muqueuse intestinale et une quantité relativement importante de ferritine futisolée du foie". Finch (87) étudie la répartition du fer hépatique en fraction soluble dans le

sérum salé (ferritine) et en fraction insoluble (hémosidérine) dans 2 cas d'hemochromatose.

	Fer hémoglobinique %	Fraction de fer soluble %	Fraction de fer insoluble %
Hémochromatose 1	0.1	32,2	67,8
2	0.2	31,6	68,2
Hemosidérose expérimentale (chien perfusé)	-	31,9	68,1

Répartition du fer dans le foie, d'après Finch.

Les résultats sont comparés à ceux obtenus au cours de l'hémosidérose expérimentale d'un chien. Les deux fractions supposées être de la ferritine et l'hémosidérine conservent un rapport constant dans les deux cas.

Heilmeyer (118) trouve également que la ferritine est normale au niveau du duodénum, du foie et de la rate au cours de l'hémochromatose, et signale que la concentration de la ferritine est élevée (119).

L'augmentation de la ferritine hepatique aucours de l'hémochromatose a été détectée au microscope électronique par Bassis (16). Il a d'autre part prouvé que l'hémosidérine était en majeure partie formée à partir de la ferritine :

"Dans tous les cas d'hémochromatose, quel qu'en soit le type, le microscope électronique donne des résultats identiques au niveau du foie. Le contenu du foie comprend

- des collections d'hémosidérine composées de molécules de f rritine en association avec des lipides, des sucres et d'autres substances inconnues,
- des molecules de ferritine isolées, dispersées à travers le protoplasme, mais non retrouvées dans le noyau ou les mitochondries, à l'exclusion d'un cas très rare.
- une accumulation paracristalline de molécules de ferritine".

Des constatations analogues sont faites par Richter (213) au cours d'une etude comparative très poussée de 2 cas d'hemochromatose secondaire à des troubles hematopoietiques, et d'un cas d'hemochromatose primitive. La ferritine a le même contenu en proteines, en azote et en fer, les mêmes reactions immunochimiques, le même aspect au

microscope électronique dans les trois cas. Seule, l'hémosidérine a une composition variable, mais ainsi que l'ont démontré Shoden et Strugeon, Richter, ces variations semblent être sous la dépendance de la nature biochimique sous laquelle le fer arrive au foie, et de la rapidité de son accumulation?

En conclusion

L'ensemble des études concernant la ferritine de l'hemochromatose permet de supposer que le trouble de la maladie ne siège pas au niveau de la ferritine. L'accroissement de la ferritine hépatique peut être constate lors de toute surcharge en fer (22 - 223 et bis) et l'apparition d'hémosidérine, chaque fois que la ferritine atteint une certaine concentration (222 - 223 et bis).

L'etude autoradiographique de la migration des homogénats de foie marqués par le fer nous parait un moyen pratique d'étudier la ferritine. Dans l'hémochromatose, l'augmentation de la bande F est particulièrement nette lorsque son intensité est comparée à celle de la bande albumine, mais elle migre au même niveau que la bande F du foie normal ou cirrhotique. Nous n'avons pas trouvé au niveau du foie d'autres fractions solubles susceptibles de lier le fer que les bandes F et F_1.

L'existence de cette bande F_1 et des fractions protéiques qui lui répondent, permet de supposer que la ferritine n'est pas une protéine unique et qu'il existe plusieurs "groupes" de ferritine.

CONCLUSIONS

Dans la première partie de notre travail, nous avons brièvement rappelé les principaux signes de l'hémochromatose primitive et fait le point des modifications biologiques qui ont été mises en évidence au cours de cette affection.

Nous nous sommes surtout attachés à l'exploration du métaholisme du fer dans cette maladie.

Nous avons rappelé certaines données aujourd'hui bien classiques :

- la sidérémie est élevée mais l'importance de l'hypersidérémie est limitée
- la sidérurie est souvent élevée
- la sidérophiline circulante est abaissée ; elle est saturée par le fer.

Nous avons, en collaboration avec le Docteur Hermann, cherché à mettre en évidence la sidérophiline dans les urines par méthode immunoélectrophorétique. Nos résultats nousont montré la diminution, sinon l'absence de sidérophiline dans les urines des hémochromatosiques.

Notre étude a porté essentiellement sur l'exploration par le fer radio-actif injecté par voie veineuse (étude ferrodynamique) que nous avons pratiquée dans le service du Pr Tubiana.

L'étude ferrodynamique doit tenir compte de l'existence possible d'une fraction du fer radio-actif injecté non lié à la sidérophiline plasmatique chez les sujets à

sidérophiline saturée. Cette fraction non liée comporte de l'hydroxyde de fer disparaissant très rapidement du plasma, et du fer lié à l'albumine alpha-1, dont la clearance plasmatique également très rapide, est moindre que celle de l'hydroxyde de fer, puisque c'est la seule fraction de fer non liée à la sidérophiline qui a pu être mise en évidence 5' après injection de radiofer lié au plasma. Le fer radio-actif extrasidérophilinique est moins utilisé pour l'érythropoièse que le fer lié à la sidérophiline et apparait peut-être dans la veine porte des sujets à sidérophiline saturée au cours des épreuves de surcharge de fer par voie orale.

L'étude ferrodynamique du fer lié à la sidérophiline, considéré comme le seul fer circulant dans les conditions physiologiques habituelles, donne un tableau caractéristique au cours de l'hémochromatose primitive.

Le renouvellement du fer plasmatique lié à la sidérophiline est modérément augmenté. Cette augmentation du renouvellement est due à l'accroissement des échanges entre fer sidérophilinique plasmatique et fer des tissus non hématopoiétique comme le prouvent :

- l'augmentation modérée de la période de disparition
- la diminution modérée et relative de l'incorporation globulaire,
- l'accumulation nette, progressive de l'activité dans le foie dans les premières heures suivant l'injection, accumulation persistant les jours suivants.

La dissociation entre la faible augmentation du renouvellement plasmatique du fer et l'énorme sidérose tissulaire témoignent en fait de la lenteur relative des échanges fer plasmatique - fer tissulaire.

Lorsque l'hémochromatose est traitée par les saignées, la sidérophiline continue d'être saturée par l'apport en fer en provenance des réserves. L'orientation du fer plasmatique est alors essentiellement érythropoiétique comme en témoignent :

- l'accroissement considérable du renouvellement plasmatique ;
- le raccourcissement de la période de disparition ;
- et l'augmentation de l'incorporation globulaire.

La mobilisation des réserves peut être telle qu'elle entraine l'apparition de fer non lié à la sidérophiline ; l'augmentation de l'érythropoièse est telle qu'elle permet l'utilisation globulaire du fer injecté, initialement non lié à la sidérophiline.

La désaturation de la sidérophiline n'apparait que tardivement et elle peut coïncider avec l'exhaustion des réserves, mais des cas d'anémie hypochrome avec sidérémie basse et sidérophiline non saturée ont pu être observés alors que persistent des dépôts de fer hépatique. Les saignées, seul traitement actuellement connu de la surcharge en fer, augmentent l'absorption digestive du fer. Cette absorption accrue persiste après l'arrêt des saignées et aboutit en quelques semaines ou en quelques mois à augmenter le fer sérique et à saturer à nouveau la sidérophiline alors même que les stocks de fer sont loin d'atteindre les chiffres qu'ils étaient susceptibles d'atteindre avant la saignée.

Les études ferrodynamiques au cours de la cirrhose alcoolique donnent des résultats différents.

L'augmentation du renouvellement du fer plasmatique est essentiellement orientée vers l'érythropoièse ; l'hypoplasie médullaire peut cependant apparaître en cas de

sidération des fonctions hépatiques. L'existence de troubles érythropoiétiques doit rendre prudent dans le traitement de la sidérose des alcooliques. Les saignées sont contre-indiquées lorsque l'atteinte érythropoiétique, ainsi que l'insuffisance hépatique dominent la surcharge sidérique.

Au stade avancé de l'hémochromatose, la mise en évidence de l'importance de l'atteinte cellulaire hépatique et des troubles érythropoiétiques importe plus pour les indications thérapeutiques que l'origine primitive ou secondaire de l'hépatosidérose.

L'étude de la sidérophiline et de la ferritine hépatique n'a pas montré, avec les techniques employées, d'anomalies protéiques susceptibles d'expliquer l'accumulation de fer au cours de l'hémochromatose primitive.

L'électrophorèse tissulaire sur gel d'amidon pratiquée selon la technique et avec la collaboration du docteur de Grouchy à partir de foies d'hémochromatoses, de cirrhoses alcooliques et de sujets normaux, nous a cependant montré l'existence de plusieurs ferritines hépatiques. Ces ferritines sont particulièrement abondantes dans le foie des sujets atteints d'hémochromatose primitive.

Conclusions

L'hémochromatose primitive est un syndrome anatomo-clinique dont la descritpiton a précédé la découverte des signes biologiques, et en particulier de l'hypersidérémie.

L'étude ferrodynamique permet de définir un aspect qui peut être caractéristique de la maladie, attribué à l'augmentation des échanges entre fer plasmatique et fer tissulaire.

L'aspect ferrodynamique de la cirrhose éthylique est différent. Il témoigne, le plus souvent, d'une augmentation efficace ou inefficace, des échanges entre ferplasmatique et fer érythropoiétique.

L'étude ferrodynamique doit être considérée comme une épreuve fonctionnelle dont les modifications sont avant tout gouvernées par l'atteinte érythropoiétique. Ainsi, l'hypersidérose tissulaire modifie d'autant plus nettement cette épreuve que l'hématopoièse est normale ; inversement, chez un hémochromatosique, l'absence de modifications ferrodynamiques caractéristiques de l'hypersidérose doit faire suspecter l'association d'une atteinte hématologique.

L'interprétation des études ferrodynamiques peut être faussée par un défaut de liaison du fer radioactif injecté à la sidérophiline, liaison qui peut être étudiée in vivo par l'électrophorèse continue de plasma marqué. Le calcul de l'indice de répartition du fer radioactif injecté permet d'apprécier le pourcentage de fer radioactif injecté disparaissant selon les lois physiologiques. L'étude de l'incorporation globulaire en fonction de la nature du fer radioactif injecté, apporte des arguments supplémentaires à ceux qui permettent de considérer que le fer lié à la sidérophiline est préférentiellement utilisé par l'érythropoièse.

L'études des protéines ferrofixatrices au cours de l'hémochromatose primitive permet de mettre en évidence la diminution de la sidérophiline urinaire et l'augmentation de la ferritine hépatique, modifications qui pourraient être attribuées à la surcharge en fer.

L'étude de la sidérophiline par électrophorèse sur gel d'amidon et immunoélectrophorèse ne permet pas de mettre en évidence de modifications qualitatives de ces protéines.

L'étude de la ferritine hépatique par une technique originale permet de mettre en évidence plusieurs ferritines sans que cet aspect, en l'état actuel de nos recherches, semble particulier à l'hémochromatose.

Vu

Le Président

du Jury de Thèse

Vu

Le Doyen de la

Faculté de Médecine de Paris

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALBEAUX-FERNET M., CHABOT J. et ROMANI J.D. - L'atteinte des glandes endocrines dans l'hémochromatose (pancréas excepté). Etude de 6 cas (Sem. Hôp. Paris, 37, 2237, 1961).

2 - ALPER T., SAVAGE D.S. et BOTHWELL T.Y. - Radioiron studies in case of hemochromatosis (J. Lab. Clin. Med., 37, 665, 1951).

3 - ANDRE J. - Le démembrement des hémochromatoses (Rev. Int. Hepat., 11, 113, 1961).

4 - ANDRE R., JACOB S., MALASSENET R. et CAROLI J. - Anémie hypochrome avec hémochromatose. Normalisation du tableau hématologique par la pyridoxine (Nouv.Rev. Fr. Hématol., 1, 270, 1961).

5 - ARON E., PAOLETTI G., JOBARD P. et GOSSE Ch. - Recherches expérimentales sur la cytosiderose au vin (Soc. Nat. Fr. Gastro-enterol., séance du 12/3/1961).

6 - AUSSANAIRE M. et LAFONTAINE A. - Deux tests du diagnostic de l'hémochromatose. La ponction biopsie du foie et le dosage du fer et du cuivre sérique (Bull. Assoc. Et. Phys. Path. Foie Nutr., 2, 158, 1946).

7 - AZERAD E. - Le diabète bronzé (Sem. Hôp. Paris, 30, 1, 1954).

8 - AZERAD E., TUBIANA M., ROSSELIN G., KONDAKIS X., LUBETZKI J. et GHATA J. - Etude du comportement du fer radioactif dans l'hémochromatose et la cirrhose alcoolique (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 76, 664, 1960).

9 - BALFOUR W.M., HAHN P.F., BALE W.F., POMMERENKE W.T. et WHIPPLE G.H. - Radioactive iron absorption in clinical conditions : normal, pregnancy, anaemia and hemochromatosis (J. Exp. Med., 76, 15, 1942).

10 - BARIETY M., GAJDOS A. et GAJDOS-TOROK - La teneur du liquide d'ascite des cirrhotiques en fer et en siderophiline (Path-Biol., 9, 1061, 1961).

11 - BELCHER E.H., GILBERT G.F. et LAMERON L.F. - Experimental studies with radioactive iron (Brit. J. Radiol., 27, 387, 1954).

12 - BENHAMOU J.P., HARTMANN L. et FAUVERT R. - Le fonctionnement du foie dans l'hémochromatose (Rev. Int. Hepat., 5, 13, 1955).

13 - BERNARD J., MATHE G. et NAJEAN Y. - Etude de quarante observations de pancytopénies idiopathiques chroniques (Le Sang, 29, 104, 1958).

14 - BESSIS M. et BRETON-GORIUS J. - Le cycle du fer dans l'organisme révélé par la microscopie électronique (Sem. Hôp. Paris, Path-Biol., 33, 2173, 1957).

15 - BESSIS M. et BRETON-GORIUS J. - Trois aspects du fer dans des coupes d'organes examinées au microscope électronique. Ferritine et précurseurs dans les cellules intestinales, les érythroblastes et les cellules réticulaires (C.R. Acad. Sc., 245, 1271, 1957).

16 - BESSIS M. et CAROLI J. - A comparative study of hemochromatosis by electron microscopy (Gastroenterol., 37, 538, 1959).

17 - BETHARD W.F., WISSLER R.V., THOMPSON J.S., SCHROEDER et ROBSON - The effects of acute protein depletion on the distribution of radioiron in rat tissue (Blood, 13, 146, 1958).

18 - BEUTLER E. - The utilization of saccharide Fe59 oxide in red cell formation (J. Lab. Clin. Med., 51, 415, 1958).

19 - BEUTLER E. et BUTTENWIESER E. - The regulation of iron absorption (J. Lab. Clin. Med., 55, 274, 1960).

20 - BEUTLER E., ROBSON et BUTTENWIESER E. - A comparison of the plasma iron, iron binding capacity sternal marrow iron and other methods in the clinical evaluation of iron stores (Arch. Int. Med., 48, 60, 1931).

21 - BEYERS M.R., et GITLOW S.E. - Metabolism of iron in hemochromatosis (Am. J. Clin. Path., 21, 349, 1951).

22 - BODART P., OSINSKI P. et STEIN F. - Electrophorèse des protéines sériques dans l'hémochromatose. Etude préliminaire (Ann. Endocr., 14, 477, 1953).

23 - BOIRON M., PAOLETTI C. et TUBIANA M. - Etude sur la pénétration du fer dans les globules rouges in vitro (C.R. Acad. Sc., 241, 1165, 1955).

24 - BOIVIN P., LOVERDO A., NICOLLO F. et FAUVERT R. - Exploration combinée de l'érythro cinétique par le fer et le chrome radioactifs, discordance des résultats (Path. Biol., 9, 1561, 1961).

25 - BOIVIN P. - Etude de la cinétique érythrocytaire par le chrome et le fer radioactif au cours des cirrhoses (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 74, 957, 1958).

26 - BOIVIN P., HARTMANN L. et FAUVERT R. - L'anémie des cirrhoses. Fréquence et mécanisme (Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1, 3, 1961).

27 - BOIVIN P., LOVERDO A., NICOLLO S. et FAUVERT R. - Etude quantitative de l'hémolyse au moyen des hématies marquées au radiochrome (Path. Biol., 6, 1059,1958)

28 - BONNET J.D., ORVIS A.L., HAGEDORN A.B. et OWEN C.A. - Rate of loss of radioiron from mouse and man (J. Phys., 198, 784, 1960).

29 - BOTHWELL T.H., COHEN I., ABRAHAMS O.L. et PEROD S.M. - Familial study in idiopathic hemochromatosis (Am. J. Med., 27, 730, 1959).

30 - BOTHWELL T.H., van DOOR N., WITTKAMPF J., du PREEZ et ALPER T. - The absorption of iron. Radioiron studies in idiopathic hemochromatosis, malnutritional cytosiderosis, and transfusional hemosiderosis (J. Lab. Clin. Med., 41, 836, 1953).

31 - BOTHWELL T.H., ELLIS B.C., van DOOR N., WITTKAMPF H. et ABRAHAMS O.L. - Radioiron studies in hemochromatosis (J. Lab. Clin. Med., 45, 167, 1955).

32 - BOTHWELL T.H., HURTADO A.V., DONOGHUE D.M. et FINCH C.A.- Erythrokinetics : IV. The plasma iron turnover as a measure of erythroporesis (Blood, 12, 409, 1957).

33 - BOULIN R. et BAMBERGER J. - L'hémochromatose familiale (Sem. Hôp. Paris, 29, 3153, 1953).

34 - BOUSSER J. et PEAN G. - L'hémochromatose transfusionnelle (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 69, 616, 1953).

35 - BRICK I.B. - Liver histology in six asymptomatic siblings in family with hemochromatosis genetic implication (Gastroenterol., 40, 210, 1961).

36 - BRITTON (cité par Nunnaly).

37 - BUSH J.A., ASHENBRUCKER H., CARTWRIGHT G.E. et WINTROBE M.M. - The anemia of infection. XX. The kinetics of iron metabolism in the anemia associated with chronic infection (J. Clin. Invest., 35, 89, 1956).

38 - BUTT E.M., NUSBAUM R.E., GILMOUR T.C. et DIDIO S.L. - Trace metal patterns in disease states (Am. J. Clin. Path., 26, 225, 1956).

39 - CACHIN M., PERGOLA F., LEVILLAIN R., LELUC R. et DEBESSE B. - L'hémochromatose secondaire des alcooliques. Problèmes théoriques et diagnostic clinique (Sem. Hôp. Paris, 33, 3174, 1957).

40 - CACHIN M., PERGOLA F., DEBESSE B. et LEVILLAIN R. - Cirrhoses alcooliques et hémochromatose (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 74, 530, 1958).

41 - CACHIN M., PERGOLA F. et DEBESSE B. - Hépatosiderose et hémochromatose secondaire des alcooliques. Intérêt de la gastro-biopsie (Bull. Soc. Méd. Hôp. Prais, 72, 101, 1956).

42 - CAMPANACCI L., NAPOLITANO L. et SCURO L.A. - Emocromatosi (Giorn. Clin. Med., 41, 577, 1960).

43 - CAROLI J., BERNARD J., BESSIS M., COMBRISSON A., MALASSENET R. et BRETON J. - Hémochromatose avec anémie hypochrome et absence d'hémoglobine anormale. Etude au microscope électronique (Presse Méd., 65, 1991, 1957).

44 - CAROLI J. et ETEVE J. - Le foie dans les hémochromatoses (Sem. Hôp. Paris, 30, 19, 1954).

45 - CASTLEMAN (cité par Pirart, 1961).

46 - CATTAN R., BESSIS M., ACAR J., HABIB R. et FRUMUSAN - Cirrhose bronzée secondaire à une anémie hypochrome hypersidérémique (Path. Biol., 8, 2045, 1960).

47 - CHAPPELLE E., GABRIO E.W., STEVENS A.R. et FINCH C.A. - Regulation of body iron content through excretion in the mouse (Am. J. Phys., 182, nº 2, août 1955).

48 - CHRISTIAN E.R. - Behavior of serum iron in various diseases of the liver (Arch. Int. Med., 94, 22, 1954).

49 - COELHO E., BAPTISTA A., RIBEIRO do ROSARIO M., de PADUA F., SALES LUIS A., PINHO A., COELHO A. et FACEIRO L. - Etude de la circulation hépatique dans l'insuffisance cardiaque congestive et dans l'hémochromatose idiopathique (Actualités cardiologiques et angéiologiques internationales - Lisbonne, 1960, t. IX, nº 4, 255).

50 - COELHO E., CORTEZ PIMENTAL J. et RIBEIRO do ROSARIO M. - Cardiac involvement in hemochromatosis (Malattie CardiovasculairesII, 381, 1961).

5I - CONTE M., RISTELHUEBER J. et JULIEN C. - Hemochromatose grave traitée par les saignées répétées et améliorée (Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 74, 270, 1958).

52 - CONTE M., RISTELHUEBER J., JULIEN C. et LECLERCQ - Les hémochromatoses idiopathiques. A propos de 16 observations (Sem. Hôp. Paris, 35, 465, 1959).

53 - CRISMON J.M. et DRYER R.L. - Effect of low iron intake on hematic vasodepressor material, plasma iron and adrenaline threshold, of mesocecal vessels in rats (Am. J. Phys., 194, nº 2, août, 1958).

54 - DARNIS F. - L'hémochromatose idiopathique familiale (Rev. Prat., 8, 2985, 1958).

55 - DARNIS F. et DUBRISAY - Les cirrhoses du foie (1 vol., Paris, 1961, Doin et Cie, éd.).

56 - DAVIS W.D. et ARROWSMITH W.R. - The effects of repeated phlebotomies in hemochromatosis (J. Lab. Clin. Med., 39, 526, 1952).

57 - DEBRAY J. et CONTE M. - Troubles de l'hémoglobinogénèse (hypochrome hypersidérémique avec hémochromatose mortelle) (Le Sang, 29, 481, 1958).

58 - DEBRAY Ch., LAUMONNIER R., HOUSSET P. et VANMERSCH-COT - La biopsie gastrique comme procédé diagnostique des hémochromatoses (Ann. Ana-Path., 1, 375, 1956).

59 - DEBRAY-SACHS M. et ARDAILLOU M. - Mise en évidence de la sidérophiline dans la fraction plasmatique humaine isolée par la méthode de Lowy, Kerghly et Borsook (Rev. Hémat., 15, 367, 1960).

60 - DEBRE R. - Aspects familiaux de la cirrhose bronzée (Sem. Hôp. Paris, 30, 145, 1954).

61 - DEBRE R., DREYFUS J.C., FREZAL J., LABIE D., LAMY M., MAROTEAUX P., SCHAPIRA F. et SCHAPIRA G. - Genetics of hemochromatosis (Ann. Human Genet., 23, 16, 1958).

62 - DECOURT J. et MICHARD J.P. - Les troubles endocriniens au cours des cirrhoses pigmentaires (à propos de 8 observations) (Rev. Fr. Endocr. Clin. Nutr. Metab. 2, 125, 1961).

63 - DELANNOY M. - Sickle cell anemia and hemochromatosis (Ann. Biol. Clin., 18, 553, 1960).

64 - DELBARRE F. - L'ostéoporose des hémochromatoses (Sem. Hôp. Paris, 36, 3279, 1960).

65 - DEMULDER R. - Iron (Arch. Int. Med., 102, 254, 1958).

66 - DILLINGHAM C.H. - Familial occurfence of hemochromatosis, report of four cases in siblings (New Engl. J. Med., 262, 1128, 1960).

67 - DIOR A. et CONTE M. - Microdosage du fer dans le parenchyme hépatique prélevé par ponction biopsie (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 74, 274, 1958).

68 - DONZELOT E. - L'insuffisance cardiaque bronzée (Arch. Mal. Coeur, 29, 1, 1936).

69 - DREYFUS B., COMBRISSON A. et LEPRAT J. - Aspect hématologique du pan-hypopituitarisme (Acquis. Méd. Récentes, Paris, 1960, Flammarion, éd., 69).

70 - DREYFUS J.C. et SCHAPIRA G. - Le fer (Expansion Scientifique Française, éd., Paris, 1958, 368 p.).

71 - DREYFUS J.C. et SCHAPIRA G. - Les hypersidéroses. Revue générale (Path. Biol., 5, 429, 1957).

72 - DREYFUS J.C., SCHAPIRA G., SCHWARZMANN V. et ABBŒU R. - Surcharge ferrique hématique, forme inapparente chez un fils d'hémochromatosique (Presse méd., 68, 577, 1960).

73 - DRY T.J. - Hemochromatosis ; its relation to the metabolism of iron (Proc. Mayo Clin., 8, 56, 1933).

74 - DUBACH R., CALLENDER S. et MOORE - Studies in iron transportation and metabolism. IX. The excretion of iron as measured by the isotope technique (J.Lab. Clin. Med., 45, 599, 1955).

75 - DUBIN I.N. - Idiopathic hemochromatosis and transfusion siderosis (Am. J. Clin. Path., 25, 514, 1955).

76 - ELMINGER P.S., HUPP R.L. et ODA J.M. - Depression of red cell iron turnover by transfusion (Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 79, 16 janvier 1952).

77 - EVANS J. - Treatment of heart failure in haemochromatosis (Brit. Med. J., nº 5129, 1075, 1959).

78 - EVEN R. - Les cirrhoses pigmentaires du foie (Thèse, Paris, 1932, et Traité de Médecine, Masson,Paris).

79 - FAIVRE G., GILGENKRANTZ J.M., CHERRIER F., TENETTE C. et GAUCHER P. - Hemochromatose et adiastolie, à propos d'une observation anatomo-clinique (Arch.Mal. Coeur et Vaiss., 54, 935, 1961).

80 - FAUVERT R., ALOVERDO, NICOLLO S. et BOIVIN P. - L'hémolyse dans les cirrhoses, étude de 40 cas par la méthode des hématies marquées au chrome 51 (Path. Biol., 6, 1801, 1958).

81 - FAUVERT R., BENHAMOU J.P., BOIVIN P., DARNIS F. et HARTMANN C. - Biologie des cirrhoses alcooliques (XXXIIè Cong. Fr. Méd., Lausanne, Masson, éd., 139).

82 - FAUVERT R. et BOIVIN P. - Etude de la cinétique érythrocytaire par le radiochrome 51 et le radiofer 59 (Rev. Path. Gén. Phys. Clin., 59, 475, 1959).

83 - FIENBERG R. - Perinatal idiopathic hemochromatosis giant cell hepatitis interpreted as inborn error of metabolism (Am. J. Clin. Path., 33, 480, 1960).

84 - FIGUEROA W.G., ADAMS W.S., DAVIS F.W. et BASSETT S.H. - A study of the effect of disodium calcium versenate (Ca EDTA) on iron excretion in man (J. Lab. Clin. Med., 46, 534, 1955).

85 - FINCH C.A. - Iron metabolism in hemochromatosis (Soc. Int. Hemat., Buffale-New-York, comm. nº 17, 23-26 août, 1948).

86 - FINCH C.A. - Body iron exchange in man (J. Clin. Invest., 38, 392, 1959).

87 - FINCH C.A., HEGSTED M., KINNEY T.D., THOMAS E.D., KATH C.E., HASKINS D., FINCH S. et FLUHARTY R.G. - Iron metabolism, the pathophysiology of iron storage (Blood, 5, 983, 1950.

88 - FINCH S.C. et FINCH C.A. - Idiopathic hemochromatosis on iron storage disease. A iron metabolism in hemochromatosis (Medicine, 34, 381, 1955).

89 - FLEXNER L.B., VOSBURGH G.J. et COWIE D.B. - Capillary permeability : rate of transcapillary exchange of iron added to plasma as radioactive ferric Bl globulinate (Am. J. Phys., 153, 503, 1948).

90 - FREY W.G., MILNE J., JOHNSON G.B. et EBAUGH F.G. - Management of familial hemochromatosis (New England J. Med., 265, 7, 1961).

91 - FROMENT R., LEVRAT M., VACHON A. et PLAUCHE M. - Cirrhose et myocardite pigmentaire (Arch. Mal. Coeur, 35, 97, 1942).

92 - FROMENT R. et LORAS C. - Complications cardiaques des cirrhoses pigmentaires. Leur pathogénie (Gaz. Méd. France, 44, 187, 1937).

93 - GENNES L. de , BRICAIRE H. et BENZECRY I. - Aspectos clinicos e histopatologicos da sindrome endocrino-hepato cardiaca (Brasil Med., 66, 437, 1952).

94 - GENNES L. de - Les aspects endocriniens des cirrhoses bronzées (Rev. Int. Hepat., 1, 30, 1952).

95 - GENNES L. de, DELARUE J. et VERICOURT E. - Sur un nouveau cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et myocardie. Le syndrome endocrino-hépato cardiaque (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 51, 1088, 1935).

96 - GENNES L. de et DELARUE J. - A propos du syndrome endocrino-hépato-cardiaque. Le substratum lésionnel de l'insuffisance cardiaque (Ann. Endocr., 3, 162, 1942).

97 - GENNES L. de, DELARUE J. et VERICOURT E. - Le syndrome endocrino-hémato-cardiaque (Presse Méd., 44, 377, 1936).

98 - GENNES L. de et FOSSEY de B.M. - Le syndrome endocrinien de la cirrhose bronzée (Rev. Int. Hépat., 9, 311, 1959).

99 - GEVIRTZ et BERLIN - Erythrokinetic studies in severe bone marrow failure of diverse etiology (Blood, 18, 637, 1961).

100 - GIBLETT E.R., COLEMAN D.H., PIRZIO-BIROLI G., DONOHUE D.M., MOTULSKY A.G. et FINCH C.A. - Erytheokinetics : quantitative measurements of red cell production and destruction in normal subjects and patients with anemia (Blood, 11, 291, 1956).

101 - GILLMAN T., HATHORN M. et CANHAM P.D. - Experimental dietary siderosis (Am. J. Path., 35, 349, 1959).

102 - GILLMAN T. - Cell enzymes and iron metabolism in anemia and siderosis (Nutrition Rev., 16, 353, 1958).

103 - GIRVIN E.C., OOI S.K. et WONG S.P. - The effect of hemorrhage on plasma iron turnover (Blood, 17, 225, 1961).

104 - GITLIN D., JANEWAY C.A. et FARR L.E. - Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrome. I. Albumin, gammaglobulin and iron binding globulin (J. Clin. Invest., 35, 44,1956).

105 - GRANICK S. - Ferritin its properties and significance for iron metabolism (Chem. Rev., 38, 379, 1946).

106 - GRANICK S. - Iron metabolism and hemochromatosis (Bull. New York Acad. Med., 25, 403, 1949).

107 - GRANICK S. - Iron metabolism (Bull. New York Acad. Med., 30, 81, 1954).

108 - GREGERSEN M.I. et RAWSON R.A. - Blood volume (Phys.Rev., 39, 307, 1959).

109 - GROSBERG S.J. - Hemochromatosis and heart failure : presentation of a case with survival after three years treatment by repeated venesection (Ann. Int. Med., 54, 550, 1961).

110 - GROUCHY J. de - Protéines et enzymes tissulaires, une étude par électrophorèse en gel d'amidon (Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 5, 286, 1960).

111 - GROUCHY J. de et LAMY M. - Une variante rare des beta-globulines sériques. Etude d'une famille (Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 5, 822, 1960).

112 - GUILLON J. et DELUMEAU J. - Le diabète dans l'hémochromatose (Rev. Fr. Endocr. Clin., 2, 339, 1961).

113 - HAHN P.F., BALE W.F., HETTIG R.A., KAMEN et WHIPPLE G.H. Radioactive iron and its excretion in urine, bile and feces (J. Exp. Med., 70, 443, 1939).

114 - HAMPTON J.K. - Uptake of radioiron in tissue storage compounds in normal and hemosiderotic mice and its utilization for erythroporosis (Am. J. Phys., 176, 20, 1954).

115 - HARRIS H. et col. - A further genetically determined transferrin variant in man (Ann. Human Genet., 24, 327, 1960).

116 - HARVIER P., di MATTEO J., DEUIL et BESCOL-LIVERSAC - Les manifestations cardiaques des cirrhoses pigmentaires (Ann. Méd., 51, 105, 1950).

117 - HARTWIG O.L., LEFFINGWELL, YOUNG R.J. et MELVILLE G.S.- Comparative erythropoietic incorporation of ferric and ferrons preparations of iron 59 by the monkey macacca mulatta (J. Lab. Clin. Med., 51, 410, 1958).

118 - HEILMEYER - 1954 (cité par Demulder).

119 - HEILMEYER - 1955 (cité par Demulder).

120 - HEIM de BALSAC R. et VANDOUR P. - Insuffisance cardiaque irréductible au cours d'une cirrhose pigmentaire (Arch. Mal. Coeur, 34, 174, 1941).

121 - HEMMELER G. - Metabolism du fer (Masson, éd. Paris,1951)

122 - HIGGINSON J., KEELEY T.S., ANDERSON M. et WALKER A. - Serum iron levels in siderosis due to habitually excessive iron intake (J. Clin. Invest., 36, 1723, 1957).

123 - HOFSTETTER J.R. - Dangers du traitement de l'hémochromatose par des saignées (Gastroenterol., 87, 186, 1957).

124 - HODGSON G., YUDILEVICH D., ESKUCHE I. et PERRETTA M. - Relation between plasma iron turnover and plasma iron concentration at different levels of erythroporesis (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104, 438, 1960).

125 - HOLMBERG C.G. et LAURELL C.B. - Studies on the capacity of serum to bind iron. A contribution to our knoledge of the regulation mechanism of serum iron (Acta Phys. Scand., 10, 307, 1945).

126 - HORST W. et VILLANUEVA-MEYER - A radioiron study technique for the differential diagnosis of haematological disorders (Med. Mundi, 2, 70, 19).

127 - HOUSTON J.C. - Phlebotomy for hemachromatosis ; effect of removing 52 pints of blood in 16 months (Lancet, 264, 766, 1953).

128 - HOWARD R.B., BALFOUR W.M. et CULLEN R. - Extrême hyperferremia in 2 instances of hemochromatosis with notes on treatment of 1 patient by means of repeated venesection (J. Lab. Clin. Med., 43, 884, 1954).

129 - HUFF R.L., ELMLINGER P.J., GARCIA J.F., ODA J.M., COCKRELL M.C. et LAWRENCE J.H. - Ferrokinetics in normal persons and in patients having various erythroporetics disorders (J. Clin. Invest., 30, 1512, 1951).

HUFF R.L., HENNESSY T.G., AUSTIN R.E., CARGIA J.F., ROBERTZ B.M. et LAWRENCE J.H. - Plasma and red cell iron
- 130 - turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders (J. Clin. Invest., 29, 1041, 1950).

131 - HYDE A.S. - Absorption of radioiron perfused through the duodenum of the rat (Am. J. Phys., 191, 265,1957).

132 - INMAN J.K. - Preparation of crystallin B1, metal combining protein (Proc. 10th Conf. Plasma Proteins and Cellular Elements of the Blood, Janv.5-6,1956 Protein Foundation, Cambridge, Mass, 46).

133 - INMAN J.K., CORYELL F.C., McCALL K.B., SGOURIX J.T. et ANDERSON H.D. - A large-scale method for the purification of human transferrin (Vox Sang, Basel, 6, 34, 1961).

134 - ITZHAKI R.F. et BELCHER E.H. - Plasma iron in rat I et II (Arch. Bioch. Bioph., 92, 69, 1961).

135 - JANDL J., INMAN J.K., SIMMONS R.L. et ALLEN D.W. - Transfer of iron from serum iron-binding protein to human reticulocytes (J. Clin. Invest., 38, 161, 1959).

136 - JASINSKI B. et STIEFEL G.E. - Das Schicksal und die Verwertung intravenus verabreichten Colloidalen Eisens (Schweiz. Med. Wschr., 84, 947, 1954).

137 - JENSEN W.N., BUSA J.A., ASHENBRUCKER H., CARTWRIGHT G. E. et WINTROBE - The kinetics of iron metabolism in normal growing swine (J. Exp. Med., 103, 145, 1956).

138 - JONES N.F. et HUTT M.S.R. - Observations on a case of pyridoxine responsive anaemia (Lancet, 1, 1199, 1961).

139 - JOSEPHS H.W. - Absorption of iron as problem in human physiology critical review (Blood, 13, 1, 1958).

140 - JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE M., LAMOTTE S., GRIVAUX M., DEUIL R. et di PRISCO E. - A propos des hémochromatoses (Rev. Méd. Fr., 41, 401, 1960).

141 - JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE M., GRIVAUX M., LAMOTTE-BARILLON S. et BENE P. - Anémie réfractaire normoblastique hypersidérémique, hémochromatose post-transfusionnelle (Bul l. Soc. Méd. Hôp. Paris, 77, 1047, 1961).

142 - KATZ J.H. - Iron and protein kinetics studies by means of doubly labeled human crystalline transferrin (J. Clin. Invest., 40, 2143, 1961).

143 - KENT G. et POPPER H. - Secondary hemochromatosis its association with anemia (Arch.Path.,70, 623,1960)

144 - KLAVINS J.V., KINNEY T.D., et KAUFMAN - Xanthine exidase activity and iron storage in liver (Fed.Proc., 20, 291, 1961).

145 - KLECKNER M.S., BAGGENSTOSS A.H. et WEIR J.F. - Hemochromatosis and transfusional hemosiderosis (Am. J. Med., 16, 382, 1954).

146 - KLECKNER M.S., KARK R.M., BAKER L.A., CHAPMAN A.E., KAPLAN E. et MOORE T.H. - Clinical features pathology and therapy of hemochromatosis (J.A.M.A., 157, 1471, 1955).

147 - KLOTZ H.P., AVRIL J., PARIENTE R. et DREUX C. - Etude de l'élimination urinaire du fer par un chelateur (EDTA calcique) dans une hémochromatose (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 72, 724, 1956).

148 - KOECHLIN B.A. - Preparation and properties of serum and plasma proteins XXVIII. The Bl metal combining protein of human plasma (J. Am. Chem. Soc., 74, 2649, 1952).

149 - KONDAKIS - Contribution à l'étude du diabète de l'hémochromatose idiopathique (Thèse, Paris, 1958).

150 - KORMAN S. - Iron metabolism in man (Ann. N.Y. Acad. Sci., 88, 460, 1960).

151 - KURT R., REISSMANN et DIETRICH M.R. - On the presence of ferritin in the peripheral blood of patients with hepatocellular disease (J. Clin. Invest., 35, 588, 1956).

152 - LABBE M., BOULIN R., UHRY P. et BOUR H. - Diabète bronzé avec infantilisme et insuffisance cardiaque (présentation de malades) (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 52, 515, 1936).

153 - LAMACHE A. et BOUREL M. - Les surcharges sidériques en pathologie hépatique (Sem. Hôp. Paris, 34, 1044, 1958).

154 - LAMACHE A., BOUREL M., CORMIER, LENOIR P., AZAR D.C. et DELAHAYE D. - Les agents chélateurs au cours des hypersidérémies (Bull. Acad. Nat. Méd., 141, 137, 1957).

155 - LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S., DEVIL R. et di PRISCO S. - Les hémochromatoses (Les Entretiens de Bichat au Maroc) (Maroc Méd., 39, 1166, 1960).

156 - LAMY M. et FREZAL J. - L'hémochromatose, maladie génétique (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 74, 369, 1958).

157 - LANGERON L., PAGET M., CROCCEL L. et ROUTIER G. - Sur le traitement de l'hémochromatose par les chélateurs (Presse méd., 66, 1248, 1958).

158 - LAURELL C.B. - Plasma iron and the transport of iron in the organism (Pharmacol. Rev., 4, 371, 1952).

159 - LAWRENCE J.H., HUFF R.L., SIRI W., WASSERMAN L.R. et HENNESSY T.G. - A physiological study in the Peruvian Andes (Acta Med. Scand., 142, 117, 1952).

160 - LEDERER J., CANIVEZ R. et PRINZIE A. - Hormones sexuelles et métabolisme du fer et hémochromatose (Sem. Hôp. Paris, 30, 12, 1954).

161 - LEGER-DEBRAY - Cancer du foie et hémochromatose (Arch. Mal. App. Dig., 49, 1306, 1960).

162 - LEMAIRE A., LOEPER J. et LOEPER J. - Etude du fer sérique dans certaines affections hépatiques et endocriniennes (Presse Méd., 57, 1117, 1949).

163 - LENFANT P. - Du syndrome endocrino-hépato-myocardique (Thèse, 20 p., Paris, 1948).

164 - LEVY A.C. et VITACCA P. - Direct determination and binding capacity of serum iron (Clin. Chem., 7, nº 3, 1961).

165 - LICHTMAN H.C. - Current status of therapy in anemias (J.A.M.A., 7/6/1958, 735).

166 - LOEFFLER R.K. - Radioiron turnover test in clinical medicine (Rh.Island Med. J., 39, 371, 1956).

167 - LOEFFLER R.K., RAPPOPORT A. et COLLINS V.P. - Radioiron citrate as tracer to determine disappearance rate of plasma iron in normal subjects (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 88, 441, 1955).

168 - McCLURE C.W. - Iron metabolism in a case of hemochromatosis (Arch. Int. Med., 22, 610, 1918).

169 - MacDONALD R.A. - Idiopathic hemochromatosis (Arch. Int. Med., 107, 606, 1961).

170 - MacDONALD R.A. et MALLORY G.K. - Hemochromatosis and hemosiderosis study of 211 autopsied cases (Arch. Int. Med., 105, 686, 1960).

171 - MALVEZIN J.P. - Hypersidérémie provoquée. Son intérêt dans l'étude du métabolisme du fer et de la cirrhose bronzée (Thèse, Paris, 1951).

172 - MANDEL E.E. - Serum iron and iron binding capacity in clinical diagnosis (Clin. Chem., 5, 1, 1959).

173 - MARBLE A. et BAILEY C. - Hemochromatosis (Am. J. Med., 11, 590, 1951).

174 - MARTY J. et LESTAGE J. - A propos du procès verbal d' une séance antérieure sur l'aggravation rapide d'une cirrhose bronzée après l'essai thérapeutique d'un chélateur EDTA calcique (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, séance du 17/I/1958).

175 - MAZUR A., BAEZ S. et SHORRE - The mechanism of iron release from ferritin as related to its biological properties (J. Biol. Chem., 213, 147, 1955).

176 - MAZUR A., GREEN S. et CARLETON A. - Menhanism of plasma iron incorporation into hematic ferritis (J. Biol. Chem., 235, 595, 1960).

177 - MAZUR A., GREEN S., SAHA A. et CARLETON A. - Mechanism of release of ferritin iron in vivo by xanthine oxydase (J. Clin. Invest., 37, 1809, 1958).

178 - MEEUS-BITH L., BOIRON M., PAOLETTI C., CHRISTOL D., TUBIANA M. et BOUSSER J. - Contribution à l'étude de physiopathologique des splénomégalies myéloïdes avec myélofibrose. Etude par le fer et le chrome radioactif (Rev. Hémat., 12, 445, 1957).

179 - MERVILLE R., DEQUIOT J., TACQUET A., LUEZ et CORTEEL M. L. - Etude des variations du fer sérique et urinaire dans un cas d'hémochromatose traité par l'ADTA de calcium et de sodium (Soc. Gastroenter. du Nord, 16/2/1958).

180 - MONTERICE B. de, KAUFMAN N., KINNEY T.D. et KLAVINS J.V. Liver iron and xanthine oxidase levels (Arch. Path., 72, 550, 1961).

181 - MOORE C.V. - Iron metabolism and nutrition (Harvey Lecture, 55, 67, 1961).

182 - MYERSON R.M. et CARROLL I.N. - Treatment of hemochromatosis by massive venesection : report of case treated by removal of 40 liters of blood in 28 months (Arch. Int. Med., 95, 349, 1955).

183 - NAJEAN Y. - Etude expérimentale et clinique de diverses insuffisances de l'érythropoièse (Thèse, 157 p., Paris, 1959).

184 - NAJEAN Y. - L'entrée du fer dans la cellule rouge (Path. Biol., 9, 1573, 1961).

185 - NAJEAN Y., MEEUS-BITH C., BERNARD C., BOIRON M., BOUSSER J. et BERNARD - Exploration isotopique de l'érythrocinétique dans 31 cas de pancytopénie idiopathique chronique à moelle histologiquement normale ou riche (Sang, 30, 101, 1959).

186 - NISSIM J.A. - Excretion of iron in experimental siderosis (Proc. Phys. Soc. J. Phys., 119, 13/12/1952)

187 - NOBILLOT - (Thèse, Paris, 1961).

188 - NORDEN A. - Determination of the plasma volume by the use of 59 Fe (Acta Med. Scand., 167, 215, 1960).

189 - NUNNALY R.M. et LEVINE I. - Macronormoblastic hyperplasia of the bone marrow in hepatic cirrhosis (Am. J. Med., 30, 972, 1961).

190 - OSSIPOWSKI B. - Contribution à l'étude du métabolisme du fer (Thèse, Doctorat, Paris, 1951).

191 - PALACIOS MATEOS - Valeur de la mesure du fer dans l'urine dans le diagnostic de l'hémochromatose (Rev. Clin. Esp., nº 5, 325, 1959).

192 - PAOLETTI C., BOIRON M., TUBIANA M., TRUHAUT R. et BERNARD J. - Fer plasmatique et synthèse de l'hémoglobine (Le Sang, 29, 492, 1958).

193 - PAPAFOTIS - Hemochromatose, infantilisme et insuffisance cardiaque (Presse méd., 67, 1486, 1959).

194 - PATERSON J.C.S. - Disappearance of radioactive iron from plasma by day and by night (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 96, 97, 1957).

195 - PELNARD-CONSIDERE M., SARRAZIN A., CANIVET J. et FALLOT P. - Etude par le chrome radioactif de la durée de vie des hématies chez les malades atteints de cirrhoses éthyliques avec anémie (Path. Biol., 6, 551, 1958).

196 - PETERS T., GIOVANNIELLO T.J., APT L. et ROSS J.F. - A simple improved method for the determination of serum iron (J. Lab. Clin. Med., 48, 274 et 280, 1956).

197 - PETERSON et ETTINGER - Radioactive iron in siderosis (hemochromatosis) of the liver (Am. J. Med., 15, 518, 1953).

198 - PICARD R., MOREAU J., KERNEIS J., CORNIERE J., HARDY M. et GUINOT U. - Cirrhose bronzée à évolution extrêmement rapide par insuffisance cardiaque subaiguë conditionnée par des lésions importantes de myocardite pigmentaire (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 68, 95, 1952).

199 - PIERI J., PICARD R., BADETTI et CODACCIONI - Cirrhose pigmentaire et péricardite avec syndrome polyendocrinien (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 66,905, 1950).

200 - PIRART J. - Métabolisme du fer et du cuivre, action des chélateurs et possibilités thérapeutiques dans la maladie de Wilson et l'hémochromatose. Revue critique de la question (Path. Biol., 9, 1157, 1961).

201 - PIRART J., GALLUS P. et GOLDSTEIN M. - Cirrhose bronzée secondaire à une hépatite aiguë : étude d'un cas. Recherche des phénomènes inflammatoires hépatiques dans 53 cas d'hémochromatose. Recherche de la sidérose dans 118 cas de cirrhose banale et dans 29 cas de cirrhose posthépatitique (Acta Gastro-enterol., Belg., 24, 131, 1961).

202 - PIRART J. et GATEZ P. - Remarques sur l'hérédité de l'hémochromatose à propos de trois cas d'hémosidérose sans cirrhose (Presse Méd., 62, 1366, 1954).

203 - PIRART J. et GATEZ P. - L'étiologie de l'hémochromatose non transfusionnelle. Résumé de la question. Etude de l'hérédité dans 21 familles (Sem. Hôp. Paris, 34, 1044, 1958).

204 - PIRZIO-BIROLI G., BOTHWELL T.H. et FINCH C.A. - Iron absorption. II. The absorption of radioiron administered with a standard meal in man (J. Lab. Clin. Med., 51, 37, 1958).

205 - POLONOVSKI M., SCHAPIRA G. et DREYFUS J.C. - Métabolisme du fer au cours des cirrhoses bronzées (Arch. Biol. Med., 30, 150, 1954).

206 - POLLYCOVE M. et MORTIMER R. - The quantitative determination of iron kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects (J. Clin. Invest., 40,753,1961)

207 - POTTON F. et GOUTEYRON J. - Défaillance cardiaque brutale d'une cirrhose pigmentaire avec diabète traitée par les saignées (Lyon Méd., nº 48, 1109, 1960).

208 - RAMBERT P., MOREL A., BOISSIER J. et NEGRI A. - Le fer sérique dans les ictères et les anémies (Sem.Hôp. Paris, 22, 1617, 1946).

209 - RAMSAY - Plasma iron. Advances in clinical chemistry (H. Sobotka and C.P. Stewart, New York, 1958, Acad. Press, éd.).

210 - RATH C.E. et FINCH C.A. (J. Clin. Invest., 28, 79,1949)

211 - RATHER L.J. - Hemochromatosis and hemosiderosis. Does iron overload cause diffuse fibrosis of the liver (Am. J. Med., 21, 857, 1956).

212 - RICHTER G.W. - The cellular transformation of injected colloidal iron complexes into ferritin and hemosiderin in experimental animals. A study with the aid of electron microscopy (J. Exp. Med., 109, 197, 1959).

213 - RICHTER G.W. - The nature of storage iron in idiopathic hemochromatosis and in hemosiderosis. Electron optical, chemical and serologic studies on isolated hemosiderin granuls (J. Exp. Med., 112, 551, 1960).

214 - ROSSELIN G., KONDAKIS X., LUBETZKI J., GHATA J., TUBIANA M. et AZERAD E. - Etude comparée du comportement du fer radioactif dans l'hémochromatose idiopathique et la cirrhose éthylique (Path. Biol., 8, 1833, 1960).

215 - ROTH P. et GORDON J. - Idiopathic hemochromatosis in a thirty-nine year-old woman (Arch. Int. Med., 104, 311, 1959).

216 - RUBIN M., HOULIHAN J. et PRINCIOTTO - (Proc. Med. Exp. Biol. Clin., 103, 663, 1960).

217 - SADDI R., SCHAPIRA G. et DREYFUS J.C. - Sur l'existence de subunites dans la molécule de ferritine (Bull. Soc. Chimie Biol. Paris, 43, 409, 1961).

218 - SALTMAN P., FISKIN R.D., BELLINGER S.B. et ALEX T. - The metabolism of iron by rat liver slice. The effect of chemical agents (J. Biol. Chem., 220; 651, 1956).

219 - SALTMAN P., FISKIN R.D., BELLINGER S.B. et ALEX T. - Metabolism of iron by rat liver slices (J. Biol. Chem.,

220 - SCHADE A.L. et CAROLINE L. - An iron binding component in human blood plasma (Science, 104, 340, 1946).

221 - SHELDON J.H. - Haemochromatosis (London, Oxford, 1935)/

222 - SHODEN A. et STURGEON P. - Iron storage. The influence of the type of compound administered on the distribution of iron between ferritin and hemosiderin (Acta Maemat., 22, 140, 1959).

223 - SHODEN A. et STURGEON P. - (Acta Haemat., 23, 376,1960).

224 - SMITH M.D. et PANNACCIULLI J.M. - Absorption of inorganic iron from graded doses : its significance in relation to iron absorption tests and the mucosal block theory (Brit. J. Haemmat., 4, 428,1958).

225 - SOLVELL L. - Effect of transferrin intravenously iron absorption (Acta Med. Scand., suppl. 358, 91 p., 1960).

226 - SPENCER R.P., MITCHELL T.G. et KING R. - The use of radioisotopes in diagnostic hematologic studies (II Fe 59 erythrokinetic studies) (Am. J. Clin. Path., 28, 123, 1957).

227 - STEVENS A.R., COLEMAN D.H. et FINCH C.A. - Iron metabolism : clinical evaluation of iron stores (Ann. Int. Med., 38, 199, 1953).

228 - STURGEON P. et FINCH C.A. - Erythrokinetics in Cooley's anemia (J. Hemat., 12, 64, 1957).

229 - SUMMERSKILL W.H.J., DAVIDSON C.S., DIBLE J.H., MALLORY G.K., SHERLOCK S., TURNER M.D. et WOLFE S.J. - Cirrhosis of the liver. A study of alcoholic and non alcoholic patients in Boston and London (New England J. Med., 262, 1, 1960).

230 - SURGENOR D.M., KOECHLIN B.A. et STRONG L.E. - Chemical, clinical and immunological studies on the products of human fractionation XXXVII. The metal combining globulin of human plasma (J. Clin. Invest., 28, 73, 1949).

231 - TOURNEUR R. - Les hémochromatoses (Bull. Méd., nº 16, 335, 1954).

232 - TURNBULL A. et GIBLETT E.R. - The binding and transport of iron by transferrin variants (J. Lab. Clin. Med., 57, 450, 1961).

233 - UHRY P. - Les hémochromatoses (La Clinique, 56, 457, 1961).

234 - UHRY P. - Les hémochromatoses (Méd. Hyg., 1961).

235 - UHRY P., MARCEL G. et COHEN A. - Hemochromatose et insuline résistance. Action des chélateurs et de l'A.C.T.H. (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 73, 1062, 1957).

236 - VACHON M.M.A., LEHMANN M. et DHERS A. - Essai de traitement des cirrhoses pigmentaires par les saignées et les chélateurs (Lyon Méd., 199, 457, 1958).

237 - VALENTINE R.C. - The shape of protein molecules suggested by electron microscopy (Nature, 184, 1838, 1959).

238 - VILLARET M., JUSTIN-BESANCON L. et EVEN R. - Etude anatomo-clinique des cirrhoses pigmentaires du foie (Presse méd., 40, 672, 1932).

239 - VUYLSTEKE J., VERLOOP M.C. et DROGENDIJK A.C. - Favourable effect of pyridoxine and ascorbic acid in a patient with refractory sideroblastic anaemia and haemochromatosis (Acta Med. Scand., 169, 113, 1961).

240 - WACK J.P. et WYATT J.P. - Studies on ferrodynamics. I. Gastrointestinal absorption of Fe 59 in the rat under differing dietary states (Arch. Path., 67, 237, 1959).

241 - WARTER J. et WEILL J.P. - Les agents chélateurs dans l'hémochromatose (Presse Méd., 65, 1371, 1957).

242 - WARTHIN T.A., PETERSON E.W. et BARR J.H. - Treatment of idiopathic hemochromatosis by repeated phlebotomy (Ann. Int. Med., 38, 1066, 1953).

243 - WASSERMAN L.R., RASKOFF I.A., LEAVITT P., MAYER J. et PORT S. - The rate of removal of radioactive iron from the plasma. An index of erythroporesis (J. Clin. Invest., 31, 32, 1952).

244 - WEILL J.P. - Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire (Thèse, 166 p., Strasbourg, 1954).

245 - WEILL J.P. et HOULL R. - Etude de l'hémolyse au moyen des hématies marquées au chrome 51 dans deux cas d'hémochromatose (Path. Biol., 9, 1487,1961)

246 - WHITBY (cité par Nunnaly).

247 - WINTROBE - Clinical hematology (1 vol., Philadelphie, 1956, Lea and Febiger, éd.).

248 - ZIZZA F. et BLOCK M. - The interrelationship of the serum iron, iron binding capacity and tissue iron (Acta Haemat., 25, 1, 1961).

249 - Iron stores and iron deficiency (editorial) (Brit.Med. J., 1, 1167, 1958).

250 - Clinico-pathological Conference - Hemochromatosis versus Addison's disease (Am. J. Med., 9, 383, 1950)

251 - Les anomalies hématologiques des cirrhoses (Séance spéciale de la Société d'Hématologie, Paris, 16 mai 1960).

252 - Iron retention disease (Leading Articles - Lancet, 1334, 1960).

6 bis - AUZEPY Ph., BOIVIN P. et FAUVERT R. - Le syndrome de cytolyse hépatique (Rev. Int. Hépat., 10, 483, 1960).

8 bis - BADENOCK J. et CALLENDER J. - Iron metabolism in steatorrhea (Blood, 2, 123, 1954).

11 bis - BELL - The relation of portal cirrhosis to hemochromatosis and to diabetes mellitus. Diabetes mellitus (Diabetes, 4, 435, 1955).

13 bis - BESANCON F., GENNES L. de, DELARUE J. et OUMANSKY - Cirrhose pigmentaire avec insuffisance cardiaque et aplasie endocrinienne multiple (Bull. Soc. Méd. HÔP. Paris, 48, 967, 1932).

21 bis - BLOODWORTH - Diabetes mellitus and cirrhosis of the liver (Arch. Int. Med., 108, 695, 1961).

22 bis - BOETTSHER E.W., KISTLER P. et NITSCHMANN H. - Methode of isolating the B1 metal combining globulin from human blood plasma (Nature, 1958).

34 bis - BRICAIRE H., DARNIS F., DREYFUS B., GILBERT-DREYFUS, HAMBURGER, NETTER A. et PEQUIGNOT H. - Confrontations thérapeutiques dans l'hémochromatose idiopathique (Presse méd., 68, 2191, 1960).

36 bis - BROWN E.B., DUBACH R., SMITH P.E., REYNAFAR J.E.C. et MOORE C.V. - Study in iron transportation and metabolism. Long term iron averload in stages (J. Lab. Clin. Med., 50, 862, 1957).

36 ter - BROWN E.B., DUBACH R. et MOORE C.V. - Studies on iron transportation and metabolism : XI. Critical analysis of mucosal block by large doses of inorganic iron in human subjects (J. Lab. Clin. Med., 52, 335, 1958).

38 Bis - CACHERA et DARNIS - Rapport du pancreas et foie dans les hémochromatoses (étude anatomique) (Rev. Int. Hep., 6, 163, 1956).

41 bis - CACHIN, PERGOLA et LEVILLAIN - Relation entre l'alcoolisme et l'hémochromatose (Bull. Acad. Suisse Sc. Méd., 16, 53, 1960).

42 bis - CAROLI J. et LAVERGNE H. - Anémie hypochrome au cours d'une cirrhose hypertrophique sans splénomégalie. Fer per os, guérison, tendance à la polyglobulie (Le Sang, 7, 777, 1937).

44 bis - CARTWRIGHT G.E., GUBLER C.J. et WINTROBE M.M. - Studies on copper metabolism. XI. Copper and iron metabolism in the nephrotic syndrome (J. Clin. Invest., 33, 685, 1959).

45 bis - CATTAN R. et CATTAN A. - Etude clinique de l'anémie des cirrhotiques (Le Sang, 31, 683, 1960).

46 bis - CAWEIN M.J., HAGEDORN A.B. et OWEN C.A. - Anemia of hepatic disease, studied with radiochromium (Gastroenterology, 38, 324, 1960).

46 ter - CAZAL P. - La masse sanguine et sa pathologie (Paris, 1955, Masson, éd.).

47 bis - CHICHE P., CARAMANIAN M., GODEAU P., GOERGES R. et LUCCHINI B. - Hemochromatose avec insuffisance cardiaque (Presse Méd., 66, 1681, 1958).

47 ter - CHODOS K.B., ROSS J.F., APT L., POLLYCOVE M. et HALKETT J.A. - The absorption of radioiron labeled foods and iron salts in normal and iron deficiency subjects and in idiopathic hemochromatosis (J. Clin. Invest., 36, 314, 1957).

50 bis - COMBRISSON A. - L'équilibre érythrocytaire des cirrhoses du foie (Le Sang, 31, 885, 1960).

53 bis - CROSBY W.H. - Evidence of the recycling of siderocyte iron (J. Clin. Invest., 39, 997, 1959).

54 bis - DARNIS F. - Pathogenie et traitement des hémochromatoses (Sem. Hôp. Paris, Path-biol., 34, 873, 1958).

68 bis - DOWDLE E.B., SCHACHTER D. et SCHENKER H. - Active transport of Fe 59 by everted segments of rat duodenum (Am. J. Physiol., 198, 609, 1960).

75 bis - DUTOURNIER A. - Contribution à l'étude du diabète bronzé (Thèse, Paris, 1895).

75 ter - DUVERNAY L. - De l'hémosidérose viscérale et des cirrhoses dites pigmentaires (Thèse, Lyon, 1905).

100 bis - GILBERT-DREYFUS et SAVOIE J.C. - Le testicule dans la cirrhose bronzée, à propos de 14 cas avec étude biologique (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 26, 737, 1954).

104 bis - GITLOW E., BEYERS M.R. et COLMORE S.P. - Metabolism of iron. II. Intravenous iron tolerance tests in Laennec's cirrhosis (J. Lab. Clin. Med., 40, 54, 1952).

L04 ter - GOGLIN G. - Manifestations cardiovasculaires de l'hémochromatose primitive, à propos de 57 observations (Thèse, Paris, 1962).

L04 (4) - GOLBERG L. et SMITH J.P. - Iron overloading and hepatic vulnerability (Amer. J. Path., 36, 125,1960).

112 bis - HAHN P.F., BALE W.F., ROSS J.F., BALFOUR W.M. et WHIPPLE G.H. - Radioactive iron absorption by gastrointestinal tract : influence of anemia, anorexia and antecedent feeding. Distribution in growing dogs (J. Exper. Med., 78, 169, 1943).

113 bis - HALLBERG et SOLVELL - Iron absorption studies (Acta Med. Scand., suppl., 358, 168, 1960).

116 bis - HARVIER P., MATTEO J. di et BESCOL-LIVERSAC - Ponction biopsie du foie et cirrhose pigmentaire (Presse Méd., 61, 423, 1953).

121 bis - HERBUT et TAMACKI - Cirrhosis of the liver and diabetes as related to hemochromatosis (Amer. J. Clin. Path., 16, 506, 1946).

139 bis - JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ M.P., BARBIER P. et VILLIAUMEY J. - L'effondrement des 17 c.s. urinaires et l'intérêt de l'implantation de testostérone dans la cirrhose bronzée (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 66, 414, 1950).

147 bis - KLOTZ H.P., AVRIL J. et PARIENTE R. - Aggravation rapide de deux cirrhoses bronzées après l'essai thérapeutique d'un chélateur (EDTA) calcique (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 73, lool, 1957).

160 bis - LEDERER J. - Sur la nature du fer sérique. Etude de la dialyse du fer sérique et du fer ajouté au sérum (Arch. Intern. Pharmacod., 76, 383, 1948).

167 bis - McALLEN P., COGHILL N. et LUBRAN M. - The treatment of haemochromatosis (Quart. J. Med., 26, 251,1957).

167 ter - LOEWIS M.V. et FINEBERG R.A. - The incorporation of iron by apoferritin (Bioch. Biophys. Acta, 26, 441, 1957).

170 bis - McGREGOR et RAMSEY W. - Iron metabolism during treatment of idiopathic hemochromatosis (Lancet, 1314, 1957).

177 bis - MAZUR A., CARLETON A. et CARLSEN A. - Relation of oxydative metabolism to the incorporation of plasma iron into ferritin in vivo (J. Biol. Chem., 236, 1109, 1961).

178 bis - MENDEL G.A. - Studies on iron absorption. I. The relationship between the rate of erythroporesis, hypoxid andiron absorption (Blood, 18, 727, 1961).

179 bis - MITCHELL J., HALDEN E.R., JONES F., BRYAN S., STIPMAN J.A. et MUIRHEAD E. - Lowering of transferrin during iron absorption in iron deficiency (J. Lab. Clin. Med., 56, 555, 1960).

181 bis - MOT J.C. - Diabète sucré des cirrhoses de l'adulte (en dehors de l'hémochromatose (Thèse, Paris,1961).

190 bis - OUDIN J. - Compte Rendu Acad. Sciences, 222, 115, 1946).

191 bis - PALIARD P., MOREL P., VACHON A. et CROISAT P. - Les modifications hématologiques dans la cirrhose alcoolique (Rev. Lyon. Méd., 11, 1, 1962).

192 bis - PAOLETTI (Thèse Sciences, Paris, 1960).

204 bis - PIRZIO-BIROLI G. et FINCH C.A. - Iron absorption. III. The influence of iron stores on iron absorption in the normal subject (J. Lab. Clin. Med., 55, 216, 1960).

213 bis - RIFKIND D., KRAVETZ H.M., KNIGHT V. et SCHADE A.L. - Urinary excretion of iron binding protein in the neurotic syndrom (New Engl. J. Med., 265, 115,1961)

223 bis - SHODEN A. et STURGEON P. - Formation of haemosiderin and its relation to ferritin (Nature, 189, 846, 1961).

230 bis - TAUXE W.M. - A rapide radioactive method for the determination of the serum iron binding capacity (Am. J. Clin. Path., 35, 403, 1961).

231 bis - TROUSSEAU A. - Clinique médicale de l'Hotel-Dieu de Paris, (1 vol., Paris, 1865, 2è éd., Baillière, édit., 672).

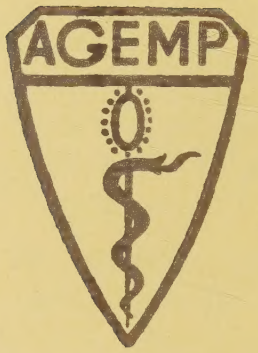
241 bis - WARTER J. et WEILL J.P. - Diagnostic biologique de l'hémochromatose idiopathique (Sem. Hôp. Paris, Path-Biol., 34, 829, 1958).

244 bis - WEILL J.P. et METAIS P. - Influence des chélateurs EDTA calcique sur le dosage du fer sérique et du fer urinaire (Path. Biol., 7, 437, 1959).

247 bis - WYATT J.P. - Pattern of iron storage (Arch. Path., 61, 42, 1956).

247 ter - ZIMMERMAN J., CHOMET B., KULESH M.H. et Mc WORTER C.A. - Hepatic hemosiderin deposits (Arch. Int. Med., 107, 494, 1961).

-:-:-:-



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V^e
Téléphone : ODÉon 58-90